



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por

Manuel António Brasil de Moura Correia Sobral

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÓNICO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho submetido por

Manuel António Brasil de Moura Correia Sobral

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Mestre Alexandre Santos

setembro de 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Mestre Alexandre Santos,

Por se ter prontificado a ajudar-me na realização deste trabalho desde o início, pela disponibilidade manifestada ao longo de todo o processo, e por me ter feito ganhar um gosto enorme pela área de periodontologia.

Ao instituto universitário Egas Moniz,

Pela possibilidade que me proporcionou de atingir os meus objetivos, onde integro os meus agradecimentos a todos os professores da Egas Moniz que sempre se predispuseram a ajudar-me da melhor forma e que contribuíram muito para a minha formação.

À minha família,

que sempre me apoiou incondicionalmente ao longo deste percurso académico.

Aos meus amigos,

Principalmente às amigadas que daqui levo para a vida, por estarem sempre ao meu lado tanto nos momentos de descontração, mas também nos momentos de trabalho árduo, por todos os momentos de alegria, apoio e amizade que sempre me proporcionaram.

À Érica, um agradecimento especial,

Por ter sido a minha companheira de todas as horas, pelo seu apoio incondicional, por ser incansável na ajuda que sempre me foi dando ao longo do curso, pela força que sempre me transmitiu e por me motivar sempre a dar o melhor de mim.

RESUMO

Nos últimos anos tem havido um grande aumento no número de investigações científicas sobre a molécula de ácido hialurónico (AH). O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano não sulfatado e um importante componente da matriz extracelular. Devido às suas propriedades químicas e biológicas únicas, tem mostrado ter efeitos benéficos no tratamento de patologias em diversas áreas da medicina.

Como consequência das muitas funções atribuídas ao AH, avanços foram feitos no desenvolvimento e aplicação de biomateriais à base de AH no tratamento de várias condições inflamatórias. Portanto, com base nos papéis multifuncionais que o AH tem na cicatrização de feridas em geral, e tendo também em consideração que a cicatrização gengival e óssea seguem princípios biológicos semelhantes, é concebível que a administração de AH em bolsas periodontais possa alcançar efeitos benéficos no tratamento da doença periodontal.

Os estudos consultados na presente revisão bibliográfica revelaram resultados promissores na utilização desta molécula, com grande parte deles a sugerir que o ácido hialurónico tem um efeito benéfico cicatrizante e bacteriostático e a revelarem ainda melhorias nos níveis de IP, IG, PS e NIP em tratamentos periodontais nos quais o ácido hialurónico foi utilizado como coadjuvante.

OBJETIVOS: Esta revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar os benefícios da utilização do ácido hialurónico quando usado como coadjuvante no tratamento da doença periodontal.

Foram consultadas as seguintes bases de dados: PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Web of Science e Google scholar.

PALAVRAS-CHAVE: Doença periodontal; ácido hialurónico; tratamento periodontal.

ABSTRACT

In recent years there has been a great increase in the number of scientific investigations on the hyaluronic acid (HA) molecule. Hyaluronic acid is a glycosaminoglycan and an important component of the extracellular matrix. Due to its unique chemical and biological properties, it has been shown to have beneficial effects in the treatment of pathologies in several areas of medicine.

Because of the many roles assigned to HA, advances have been made in the development and application of HA-based biomaterials in the treatment of various inflammatory conditions. Therefore, based on the multifunctional roles that HA plays in wound healing in general, and also taking into account that gingival and bone healing follow similar biological principles, it is conceivable that the administration of HA in periodontal pockets could achieve beneficial effects in the treatment of periodontal disease.

The studies consulted in this monograph have revealed promising results in the use of this molecule, with most of them suggesting that hyaluronic acid has a beneficial healing and bacteriostatic effect, with numerous studies showing improvements in PI, GI, PD and CAL levels in periodontal treatments in which hyaluronic acid was used as an adjunct.

OBJECTIVES: This bibliographic review aims to present the benefits of using hyaluronic acid when used as an adjunct in the treatment of periodontal disease.

The following databases were consulted: PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Web of Science and Google scholar.

KEYWORDS: Periodontal disease; hyaluronic acid; periodontal therapy.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	17
1. DOENÇA PERIODONTAL.....	17
1.1 Gengivite e periodontite	17
1.2 Etiologia.....	19
1.3 Fatores de risco	21
1.4 Tratamento da periodontite.....	23
1.4.1 Fases do tratamento periodontal	25
1.4.1.1 Fase sistêmica:.....	25
1.4.1.2 Fase inicial (causal ou higiênica):	26
1.4.1.3 Fase corretiva:	28
1.4.1.4 Fase de terapia periodontal de suporte (TPS):	29
1.4.2 O uso de coadjuvantes no tratamento periodontal	30
2. ÁCIDO HIALURÓNICO.....	34
2.1. Natureza e estrutura do ácido hialurónico.....	34
2.2. Síntese e farmacocinética	35
2.3. Utilização do ácido hialurónico	36
2.4. Propriedades do ácido hialurónico	37
2.4.1 Propriedades higroscópicas.....	39
2.4.2 Propriedades viscoelásticas.....	40
2.4.4 Efeito anti-inflamatório.....	41
2.4.5 Efeito antioxidante	42
2.4.6 Efeito osteocondutivo e osteoindutivo.....	42
2.4.7 Efeito anti-edematoso	43
2.4.8 Biocompatibilidade	43
3. PAPEL DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA DOENÇA PERIODONTAL.....	44
4. EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA CICATRIZAÇÃO	
PERIODONTAL	46
5. A EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO COADJUVANTE DO	
TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRURGICO	48

6. EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO COADJUVANTE DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA PERIODONTAL.....	57
7. COMPARAÇÃO ENTRE O ÁCIDO HIALURÓNICO E OUTROS COADJUVANTES AO TRATAMENTO PERIODONTAL.....	59
III. CONCLUSÃO.....	63
IV. BIBLIOGRAFIA	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Propriedades do Ácido Hialurónico. (Adaptado de Dahiya & Kamal, 2013).....	38
--	----

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos consultados sobre a eficácia do ácido hialurônico como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico (Al-Shammari et al., 2018; Aydinyurt et al., 2020; Bertl et al., 2015; Bevilacqua et al., 2012; Casale et al., 2016; Gontiya et al., 2012; Ibraheem et al., 2020; Polepalle et al., 2015; Rajan et al., 2014; Shah et al., 2016)	49
---	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AH – Ácido Hialurónico

CHX - Clorhexidina

DAR – Destartarização e alisamento radicular

DP – Doença Periodontal

GAG – Glicosaminoglicano

HS – Hemorragia à sondagem

IG – Índice gengival

IP – Índice de placa

LP – Ligamento periodontal

NIP – Nível de inserção periodontal

PS – Profundidade de sondagem

I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal (DP) é uma das doenças mais onipresentes da humanidade, considerada a segunda doença dentária mais comum em todo o mundo, depois da cárie dentária atingindo de 5 a 30% da população adulta de 25 a 75 anos de idade, sendo a causa mais frequente de perdas dentárias em adultos (Carraro & Jimenez-Pellegrin, 2009; Khan et al., 2015).

A doença periodontal e a cárie dentária são as doenças mais comuns da cavidade oral (Natto et al., 2018).

Simplificadamente, a periodontite pode ser definida por uma inflamação mediada pelo hospedeiro, associada a microrganismos, que resulta na perda da inserção periodontal. A fisiopatologia da doença foi caracterizada pelas suas principais vias moleculares e, em última análise, leva à ativação de proteínases provenientes do hospedeiro que levam à perda de fibras do ligamento periodontal marginal, migração apical do epitélio juncional, permitindo a propagação apical do biofilme bacteriano ao longo da superfície da raiz (Tonetti et al., 2018).

A gengivite é o estágio inicial da doença periodontal, que pode ou não progredir para uma condição mais grave como a periodontite, que mostra evidências de degeneração do osso alveolar, perda do nível de inserção periodontal e em alguns casos até mesmo perda dentária (Sahni et al., 2012).

Esta fase inicial da DP é geralmente reversível com alguma facilidade por uma higiene oral eficaz. No entanto, se a doença efetivamente avançar para periodontite, o tratamento inicial é realizado através de uma destartarização e alisamento radicular, que visa remover mecanicamente a placa e o tártaro microbiano. Por vezes, em adição aos tratamentos, são usados agentes antimicrobianos adjuvantes, como clorexidina ou antibióticos sistêmicos, por exemplo a amoxicilina ou metronidazol (Khan et al., 2015).

O tratamento não cirúrgico (alisamento radicular) é a *gold standard* da terapia periodontal e visa a remoção de biofilme e tártaro subgengival, que juntamente com as práticas de higiene oral do paciente irão prevenir a recolonização bacteriana e formação de biofilme supragengival (Sanz et al., 2012).

Embora este tratamento permita inúmeros benefícios, como uma redução na concentração de microrganismos e os seus produtos, diminuição da profundidade das bolsas, redução da inflamação e edema, e até mesmo reabilitação do epitélio juncional, também tem certas limitações, como dificuldade de acesso devido a irregularidades na superfície dentária, dificuldade de acesso a bolsas muito profundas, dificuldade de acesso em zonas de envolvimento de furca, entre outros (Lima et al., 2020).

Verifica-se que alguns adjuvantes químicos, especialmente aqueles com qualidades imunomoduladoras e antimicrobianas, quando associados com o tratamento periodontal não cirúrgico, podem ser relevantes para melhorar a resposta do paciente à terapia, reduzindo as sequelas periodontais e a evolução da reabsorção do osso alveolar (Lima et al., 2020).

Dentro das intervenções farmacológicas estudadas há algumas décadas para esse fim, destaca-se o ácido hialurônico (AH), um glicosaminoglicano de alto peso molecular e um componente fundamental das matrizes extracelulares que contribui para a hidrodinâmica tecidular, estando naturalmente envolvido em processos de migração e proliferação celular (Ghangurde et al., 2017).

O ácido hialurônico é um polissacárido não sulfatado de alto peso molecular, que ocupa um papel crucial no funcionamento das matrizes extracelulares, incluindo os tecidos mineralizados e não-mineralizados do periodonto (Bansal et al., 2010).

Esta molécula tem demonstrado um efeito anti-inflamatório e antimicrobiano em várias áreas da medicina. O efeito anti-inflamatório é patente, por exemplo no tratamento de queimaduras e tem sido utilizado com o objetivo de potencializar o processo de

cicatrização. Quanto ao seu efeito antimicrobiano, foi demonstrado contra espécies de *Escherichia Coli* (*E. coli*) e *Staphylococcus Aureus* (*S. aureus*) (Lima et al., 2020).

Além disso, o AH tem ainda a capacidade de reduzir a formação do biofilme bacteriano, efeito este que tem vindo a ser investigado a nível médico e científico (Dahiya & Kamal, 2013).

Considerando que a doença periodontal é caracterizada por uma etiologia infecciosa e uma reabsorção do osso alveolar inflamatória, o AH tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios, anti-edematosos e antibacterianos no tratamento da doença periodontal, que é causada principalmente pelos microrganismos presentes na placa subgengival (Dahiya & Kamal, 2013).

II. DESENVOLVIMENTO

1. DOENÇA PERIODONTAL

1.1 Gengivite e periodontite

O periodonto é composto por um conjunto de tecidos especializados que circundam e sustentam os dentes. Esses tecidos apresentam uma conformação particular em que tecidos mineralizados e não mineralizados coexistem em harmonia e atuam como uma barreira contra a invasão microbiana. Esta mesma conformação é crucial para prevenir a destruição dos tecidos periodontais (osso alveolar, cemento e ligamento periodontal). Na verdade, a ultrapassagem desse obstáculo por agentes microbianos pode levar à inflamação crônica, como a doença periodontal (Gontiya & Galgali, 2012).

Todos os componentes do periodonto representam um sistema singular no qual os tecidos conjuntivos epiteliais, mineralizados e não-mineralizados coexistem em equilíbrio. Esta integridade é crucial para servir como barreira e prevenir contra a invasão bacteriana e consequente destruição dos tecidos por enzimas tóxicas (Gontiya & Galgali, 2012).

Esta tão precisa imunidade, contudo, é perdida durante a inflamação associada à doença periodontal, dando origem a efeitos nefastos para os tecidos periodontais e de componentes da matriz extracelular como proteoglicanos, colagénio e glicosaminoglicanos (Gontiya & Galgali, 2012).

A gengivite é uma patologia reversível, que se define por uma inflamação gengival, sem perda de inserção de tecido conjuntivo. Caracteriza-se por uma gengiva inchada, avermelhada e facilmente sangrante. Esta forma inicial da doença periodontal pode vir a dar origem à periodontite, mas não em todos os casos (Slots, 2013).

Na gengivite, a microflora subgengival é composta por bactérias gram-positivas (presentes também nos tecidos periodontais saudáveis) como a *Actinomyces naeshundii*, a *Fusobacterium nucleatum* e a *Streptococcus sanguis*, e por bactérias gram-negativas como a *Tannerella forsythia*, a *Treponema denticola*, entre outras (Lockhart et al., 2012).

Três espécies de bactérias foram identificadas como sendo as principais responsáveis para a progressão da periodontite, *P. gingivalis*, *T. forsythia* e *T. denticola*, estes periodontopatógenos são designadas bactérias do complexo vermelho devido aos inúmeros fatores de virulência identificados nestas espécies que são capazes de desencadear respostas imunológicas no hospedeiro levando à periodontite (Socransky et al., 1998).

A periodontite, caracteriza-se por uma inflamação que afeta os tecidos de suporte que rodeiam o dente (gengiva, ligamento periodontal e osso alveolar) resultando numa rutura progressiva de tecidos (perda de inserção e reabsorção óssea), mobilidade dentária, perda de peças dentárias e efeitos concomitantes na função oral e qualidade de vida (Miranda et al., 2015).

Com base em estudos publicados, podemos dizer que a gravidade e prevalência da doença variam significativamente entre as populações. Tal poderá dever-se a uma variedade de fatores relacionados com diferenças nos métodos de colheita de dados ou falta de uniformidade de critérios para definição da periodontite (Natto et al., 2018).

A periodontite é idealmente diagnosticada no início da doença, no entanto, as definições de caso e os critérios que são usados para diagnosticar esta patologia ainda não são consistentes em todo o mundo (Natto et al., 2018).

Durante muito tempo, pensou-se que a doença periodontal surgia como consequência do envelhecimento dos tecidos que dava origem à inflamação e recessão óssea dos tecidos gengivais e, por fim, à perda dentária (Vargas et al., 2015).

Contudo, hoje sabe-se que esta não é apenas uma doença de adultos e idosos, com vários estudos a indicar que também aparece com frequência na infância ou na adolescência, embora geralmente tenha início no princípio da idade adulta e, ocasionalmente, em anos posteriores (Slots, 2017).

Os pacientes com periodontite revelam tipicamente um ou mais indicadores de risco para a doença, mas indivíduos com gravidade de doença muito diferentes podem apresentar indicadores e/ou fatores de risco idênticos (Slots, 2017).

As doenças periodontais não são atualmente consideradas infecções bacterianas simples, mas sim doenças complexas de natureza multifatorial que envolvem uma interação intrincada entre a microbiota subgengival, as respostas imunológicas e inflamatórias do hospedeiro e os fatores modificadores ambientais (Lang & Bartold, 2018).

Assim, a saúde periodontal não deve ser considerada apenas no contexto dos níveis de placa bacteriana ou higiene oral, mas deve incluir uma abordagem abrangente e uma avaliação de todos os fatores responsáveis pelo aparecimento da doença, bem como a restauração e manutenção da saúde (Zaura & Ten Cate, 2015).

1.2 Etiologia

Os microrganismos presentes na placa bacteriana são o principal fator etiológico da doença periodontal (Dentino et al., 2013).

Contudo, as respostas inflamatórias imunológicas do hospedeiro também desempenham um papel importante na destruição das estruturas de fixação do periodonto. As respostas do hospedeiro resultam numa cascata de eventos que levam à perda de tecido conjuntivo e osso alveolar (Sahni et al., 2012).

Na maioria dos casos, a doença periodontal é causada pela exposição dos tecidos periodontais do hospedeiro à microflora que adere aos dentes na forma de um biofilme, conhecido como placa bacteriana. Bactérias (e provavelmente outros microrganismos, incluindo vírus, fungos e parasitas) interagem entre si e com o hospedeiro (Scannapieco & Gershovich, 2020).

Se a acumulação de biofilme microbiano na linha da gengiva não for perturbada, a placa bacteriana vai calcificar e formar tártaro, o que leva à inflamação dos tecidos periodontais. De

forma mais simplista, a DP caracteriza-se como uma doença de mudança microbiana devido à mudança nas comunidades microbianas subgengivais que colonizam as bolsas periodontais (Khan et al., 2015).

Durante a progressão de saúde para doença periodontal, dá-se uma transição de um microbioma de bactérias aeróbias predominantemente gram positivas, para uma dominância de anaeróbias gram negativas. Isto significa que a periodontite é essencialmente induzida por uma microbiota disbiótica (Khan et al., 2015).

Em geral, a composição microbiana é uma coleção de organismos comensais que coexistem em relativa harmonia. No entanto, se o ambiente mudar, como resultado de inflamação nos tecidos gengivais, um estado de disbiose pode resultar no crescimento excessivo de componentes mais virulentos do biofilme, com consequente exacerbação de inflamação periodontal (Lang & Bartold, 2018; Scannapieco & Gershovich, 2020).

Uma vez exposto a bactérias patogénicas periodontais orais, o hospedeiro desenvolve uma resposta de defesa mediada amplamente pelo sistema imune inato. Um tipo de célula crítica na resposta do hospedeiro são os neutrófilos polimorfonucleares, estas células podem regular positivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio, contribuindo para o aumento do stress oxidativo, que por sua vez vai desencadear a ativação de metaloproteinases de matriz. Tudo isto vai contribuir para o aparecimento de danos nos tecidos e para a consequente destruição do periodonto característica da periodontite (Scannapieco & Gershovich, 2020).

De todas as bactérias que constituem o biofilme, existem três que são particularmente relevantes a exercer influência na iniciação e progressão da doença periodontal: são elas (1) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (Aa); (2) *Porphyromonas gingivalis* (Pg) e (3) *Tannerella forsythensis* (Tf). Estas bactérias são designadas patógenos principais ou bactérias do "complexo vermelho" (Socransky et al., 1998).

Podemos dizer em conclusão, que o dano irreversível do periodonto é causado por substâncias nocivas provenientes da microflora da placa e a pela resposta imunológica

inevitável do hospedeiro que libertam citocinas que são determinantes e levam à progressão da doença (Ma & Diao, 2020).

1.3 Fatores de risco

Apesar da presença de bactérias e os seus produtos serem fatores importantes para estimular a doença, a sensibilidade da doença e sua taxa de progressão também são influenciadas pela suscetibilidade do hospedeiro (Sahni et al., 2012).

Esta suscetibilidade do paciente à periodontite pode ser influenciada por uma série de indicadores de risco ambientais e adquiridos, como a hereditariedade, o tabagismo, a variação hormonal (por exemplo, durante a gravidez ou menopausa), doenças sistêmicas (como sejam os síndromes de Marfan e Ehlers-Danlos, a diabetes, a osteoporose, o HIV ou neutropenias), stress, deficiências nutricionais associadas a uma dieta desequilibrada, medicamentos (bloqueadores dos canais de cálcio, agentes imunomoduladores, anticonvulsivantes) e má higiene oral (Sahni et al., 2012).

Esta doença está relacionada com indicadores de risco biológicos e comportamentais, podendo alguns deles ser controlados em maior ou menor medida. No âmbito dos indicadores de risco biológicos encontramos, por exemplo, a tensão arterial alta, o colesterol alto, os diabetes, a obesidade e ainda fatores genéticos. Como exemplos de indicadores de risco comportamentais encontramos no essencial uma falta de atividade física, a inobservância de uma dieta saudável, ou o tabagismo (Reynolds, 2014).

Dos inúmeros indicadores de risco biológicos e comportamentais identificados acima, apenas alguns podem ser verdadeiros considerados fatores de risco, ou seja, aqueles que têm uma relação causal com o início e/ou progressão com a perda de inserção. Existe evidência esmagadora que tanto o tabagismo como a *diabetes mellitus* são fatores de risco importantes para a periodontite. São necessários mais estudos para estabelecer com mais precisão a contribuição de outros indicadores para o início da doença periodontal (Albandar, 2002).

É fundamental, portanto, distinguir indicadores de risco de fatores de risco. Os indicadores de risco são potenciadores da doença, aumentam a probabilidade de esta ocorrer, estes indicadores são por exemplo alterações hormonais, o stress ou a toma de certos fármacos. Por outro lado, fatores de risco são fatores que provocam efetivamente a doença periodontal, como o tabagismo ou a *diabetes mellitus* (Negrato & Tarzia, 2010).

A suscetibilidade à periodontite e outras doenças inflamatórias parece mudar em resposta a interações complexas de fatores genéticos, ambientais e furtuitos ao longo da vida. Muitos indicadores de risco modificáveis, como por exemplo a depressão ou o tabagismo, contribuem para um aumento nos marcadores sistémicos de inflamação e para a modificação da regulação génica por meio de uma variedade de mecanismos (como por exemplo a modificação epigénica) (Reynolds, 2014).

Verifica-se que a periodontite e outras doenças inflamatórias compartilham muitos indicadores de risco comuns, como o tabagismo, o stress psicológico e depressão, o consumo de álcool, a obesidade, a diabetes, o síndrome metabólico e a osteoporose (Reynolds, 2014).

Existem indicadores de risco modificáveis e não modificáveis. Nos indicadores de risco modificáveis encontramos os microrganismos da placa bacteriana, o tabagismo, a diabetes, a doença cardiovascular, a ingestão de fármacos, o stress e a obesidade. Já da categoria de indicadores de risco não-modificáveis fazem parte a osteoporose, os distúrbios hematológicos, a resposta do hospedeiro e as alterações hormonais (Aljehani, 2014).

Quanto ao tabagismo, os estudos médicos e científicos são muito abundantes no que toca à evidência de uma maior percentagem de doença periodontal entre fumadores. O tabagismo exerce um efeito destrutivo substancial sobre os tecidos periodontais e aumenta a taxa de progressão da doença. O hábito tabágico modifica a resposta do hospedeiro ao desafio de bactérias na placa microbiana (Aljehani, 2014).

Curiosamente, fumadores com doença periodontal parecem mostrar menos sinais de inflamação clínica e hemorragia gengival em comparação com não fumadores. Isto pode ser explicado pelo facto de a nicotina exercer uma ação local de vasoconstrição, dando-se assim

uma redução no fluxo sanguíneo e uma consequente diminuição do edema e dos sinais clínicos de inflamação (Aljehani, 2014).

Outro fator relevante de risco da periodontite é a *diabetes mellitus*. Pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (não diagnosticada/não controlada) ou o tipo 2, têm uma maior suscetibilidade de desenvolver a doença periodontal. Há uma associação evidente entre diabetes e a maior suscetibilidade do doente vir a desenvolver infecções orais no geral, e particularmente a doença periodontal (Aljehani, 2014).

Para além disso, a taxa de progressão da periodontite também é maior em diabéticos não controlados. Constatase que pacientes com a diabetes controlada podem manter a saúde do periodonto e respondem favoravelmente ao tratamento periodontal (Aljehani, 2014).

As doenças cardiovasculares são outro indicador de risco para a periodontite bem como o uso de certos fármacos que diminuem significativamente o fluxo salivar. Estes incluem anti-hipertensivos, analgésicos narcóticos, sedativos e anti-histamínicos. Outros fármacos como anticonvulsivantes, agentes bloqueadores dos canais de cálcio e ciclosporina podem ainda ser um risco por poderem induzir um aumento do volume gengival (Aljehani, 2014).

Também o stress pode ser outro indicador de risco para o desenvolvimento da doença, pois não só está muitas vezes associado a uma má higiene oral, como desencadeia outros fatores biológicos como o aumento da secreção de glicocorticoides que pode deprimir a função imunológica, aumento da resistência à insulina e o risco potencialmente acrescido de periodontite (Aljehani, 2014).

1.4 Tratamento da periodontite

O tratamento da doença periodontal tem como principal objetivo controlar o biofilme bacteriano e outros fatores de risco, não só para interromper a progressão da doença, mas também, se possível, restaurar o suporte dentário perdido (Khan et al., 2015).

O papel da placa bacteriana na iniciação e progressão da doença periodontal está bem estabelecido. Desta forma, as modalidades de tratamento da periodontite são essencialmente voltadas para o controlo de biofilme. Embora isto seja conseguido maioritariamente por meio de instrumentação subgengival, é essencial ter em conta que o papel do paciente no controlo da placa supragengival, através de uma higiene oral meticulosa, é fundamental para o sucesso de qualquer terapia periodontal (Deas et al., 2016).

A colaboração ativa do paciente é fundamental e o clínico deve ter em mente que o não cumprimento dos esforços de higiene oral por parte do paciente pode levar a resultados imprevisíveis, quer para o tratamento cirúrgico quer para o não cirúrgico (Deas et al., 2016).

Por isso, é crucial usar estratégias comportamentais de saúde para a motivação do paciente que visem o controlo de placa supragengival executado pelo mesmo e a eventual alteração de hábitos de vida que ajudem a controlar fatores de risco (Tonetti et al., 2015).

O essencial no tratamento é estabelecer um controlo de infeção adequado, o que passa pela redução da carga bacteriana abaixo dos níveis de limiar individuais de inflamação/doença (Tonetti et al., 2015).

O propósito é restaurar a relação homeostática entre o tecido periodontal e sua comunidade de placa dentária polimicrobiana (Khan et al., 2015).

As abordagens atuais para o tratamento da periodontite visam reduzir o componente infeccioso, proporcionando um ambiente compatível com a cicatrização dos tecidos periodontais (Mullally et al., 2007).

Os clínicos podem remover o biofilme da coroa dentária (DAR). Para além destas intervenções, existe ainda uma outra fase do tratamento periodontal, na qual o verdadeiro desafio consiste em regenerar o periodonto, que é composto por quatro tecidos diferentes: (1) cemento radicular; (2) osso alveolar (tecidos duros); (3) gengiva e (4) ligamento periodontal (tecidos moles) (Miranda et al., 2015).

O objetivo final da terapia periodontal é, portanto, a regeneração da arquitetura original e função do complexo periodontal, que envolve a formação de novo cemento na raiz do dente, juntamente com nova fixação periodontal entre o osso recém-formado e o cemento (Ivanovski et al., 2014).

O tecido periodontal depende de uma microestrutura altamente alinhada e organizada de fibras do ligamento periodontal para transmitir as funcionalidades fisiológicas desejadas. Em condições fisiológicas, as fibras do ligamento periodontal (LP) são organizadas quase perpendicularmente à superfície do dente, e suas extremidades são enraizadas no cemento e osso alveolar. Essas arquiteturas únicas fixam o dente no alvéolo, fornecendo suporte e proteção para o dente contra forças mastigatórias e mantendo a integridade estrutural do periodonto (Jiang et al., 2015).

Experiências em modelos animais e pacientes humanos mostraram que quando tal arranjo do ligamento periodontal é destruído, alterado ou removido por meios mecânicos ou irritações bioquímicas, o dente fica geralmente com o suporte dentário comprometido resultando na perda de função e reabsorção ou anquilose da raiz (Jiang et al., 2015).

1.4.1. Fases do tratamento periodontal

O tratamento periodontal divide-se em 4 fases (Pihlstrom, 2001).

1.4.1.1 Fase sistêmica:

A fase sistêmica do tratamento periodontal compreende uma consideração sobre as doenças sistêmicas do paciente, avaliando o impacto que estas possam ter tido na progressão da doença e o impacto que poderão ter no tratamento da mesma. O objetivo desta fase é que estas doenças sistêmicas fiquem controladas (Pihlstrom, 2001).

Nesta fase, os fatores de risco para a periodontite que podem ser controlados devem ser discutidos entre o médico e o paciente. O plano de tratamento deve incluir estratégias para melhorar o controle da placa bacteriana do paciente. Além disso, devem ser feitos esforços

para estimular um paciente fumador a deixar de fumar, podendo até sugerir-se a procura de apoio específico para esse efeito (Lang & Lindhe, 2015).

1.4.1.2 Fase inicial (causal ou higiénica):

Como o nome indica, é a fase do tratamento dirigida à causa, o objetivo é maioritariamente a eliminação do principal fator etiológico da periodontite, a placa bacteriana, assim, é essencial que haja a remoção ou controlo do biofilme (Pihlstrom, 2001).

A instrumentação subgingival é considerada o “gold standard” da terapia periodontal e a sua eficácia clínica é bem documentada em revisões sistemáticas como as de Smiley et al., 2015; Suvan, 2005; Tomasi & Wennström, 2009 (Smiley et al., 2015; Suvan, 2005; Tomasi & Wennström, 2009).

Em complementaridade com o controlo de placa pelo paciente, a instrumentação subgingival tem como finalidade alterar o ambiente ecológico subgingival por meio da rutura do biofilme microbiano e remoção de depósitos duros suprimindo a inflamação dos tecidos moles (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Isto é conseguido através de uma instrumentação na qual são geralmente utilizados instrumentos manuais (curetas) realizado em sessões separadas (por quadrantes ou sextantes). Este protocolo convencional denomina-se alisamento radicular e provou ser o “gold standard” da terapia periodontal para a maioria dos pacientes com periodontite (Sanz et al., 2012).

O tratamento periodontal não cirúrgico provou reduzir uma quantidade significativa de doenças periodontais (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

A eficácia deste método está bem demonstrada na literatura médica e científica, sendo certo que tratamento periodontal não cirúrgico resulta em melhorias nos níveis de inserção periodontal, reduções na profundidade de sondagem e diminuições na frequência de hemorragia à sondagem (Sanz et al., 2012).

Com este método consegue-se uma remoção de depósitos supra e infra gengivais. Com a destartarização consegue-se uma remoção de tártaro e manchas na coroa ou superfície da raiz, ao passo que com o alisamento radicular consegue-se uma remoção de cimento ou dentina superficial que é áspera, impregnada com tártaro ou contaminada com microrganismos (Deas et al., 2016).

A componente supragengival de remoção de placa mecânica profissional pode consistir na remoção meticulosa de placa supragengival usando instrumentos manuais, instrumentos motorizados, ou ambos. Enquanto que, a parte subgengival do procedimento é feita através de um alisamento da bolsa periodontal. Esses procedimentos em si são considerados eficazes a reduzir a placa bacteriana e a hemorragia gengival (Zenthöfer et al., 2013).

No entanto, a acessibilidade do operador para instrumentar bolsas periodontais profundas permanece limitada em casos de dentes com envoltórios de furca, dentes com múltiplas raízes, sulcos de desenvolvimento, concavidades radiculares, má oclusão e áreas interproximais. Essa limitação à instrumentação adequada em áreas inacessíveis compromete a eficácia do tratamento não cirúrgico (Ma & Diao, 2020).

Verifica-se que uma série de bolsas periodontais definidas como "recidivas", muitas vezes permanecem após o tratamento não cirúrgico. A presença destas bolsas residuais pode comprometer a sobrevivência dos dentes sendo um fator determinante da progressão da doença (Graziani et al., 2017).

Assim, o alisamento radicular pode ser um tratamento definitivo se atingir os objetivos propostos, nomeadamente restabelecendo a saúde, estabilizando o processo da doença, estabelecendo o conforto e a função. No entanto, se esta terapia não alcançar o resultado esperado, deve-se prosseguir o tratamento, sendo a cirurgia periodontal o próximo passo a seguir (Deas et al., 2016).

1.4.1.3 Fase corretiva:

O desafio que se coloca aos periodontologistas com abordagens não cirúrgicas é o de perceber se, durante o processo de tratamento, é necessário avançar para uma abordagem terapêutica mais complexa. Ao contrário do que acontece no tratamento periodontal não cirúrgico, a cirurgia periodontal permite o um melhor acesso para o alisamento da raiz (Deas et al., 2016).

Esta fase integra a adoção de medidas adicionais que podem revelar-se necessárias, como cirurgia periodontal (recetiva e/ou regenerativa). A dimensão do tratamento corretivo necessário é uma variável e apenas pode ser determinada quando o nível de sucesso da terapia causal for devidamente avaliado (Lang & Lindhe, 2015).

Há evidências médicas e científicas significativas para apoiar a ideia de que bolsas residuais ≥ 5 mm após o tratamento periodontal não cirúrgico representam um fator de risco para a progressão da doença e perda dos dentes e, portanto, constituem uma indicação clara para cirurgia periodontal (Graziani et al., 2017).

Através de uma meta-análise de seis ensaios clínicos aleatórios, Heitz-Mayfield & Lang chegaram à conclusão de que o tratamento não cirúrgico é preferido em casos de bolsas com profundidades entre 2,9 e 5,4 mm, enquanto que a cirurgia periodontal é apontada maioritariamente para bolsas de profundidade de 5,4 mm ou mais (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

De acordo com este estudo, 12 meses após o tratamento, a cirurgia de retalho aberto resultou numa redução da profundidade de sondagem maior (0,6 mm) e num ganho de inserção periodontal (0,2 mm) em bolsas profundas (> 6 mm) (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Em geral, os estudos afirmam que a cirurgia periodontal é mais eficaz do que o alisamento radicular para remoção de placa e tártaro em bolsas ≥ 6 mm e que a experiência do operador desempenha um papel fundamental no êxito do tratamento. Em zonas de envolvimento de furca, a cirurgia de retalho aberto mostrou ser superior ao alisamento radicular, sendo este

muito limitado em termos de acesso, devido aos instrumentos utilizados (curetas) (Deas et al., 2016).

1.4.1.4 Fase de terapia periodontal de suporte (TPS):

Esta é a última fase do tratamento e é orientada para a manutenção da situação, ou para o seu não agravamento, com a prestação dos cuidados necessários. O objetivo desta fase é a prevenção da recorrência da doença (Lang & Lindhe, 2015).

No decorrer nesta fase, as condições periodontais são monitoradas. Se esta fase não for bem realizada, a doença periodontal pode progredir, apesar da conclusão de todas as fases do tratamento anteriores. Existem muitos fatores que afetam os resultados clínicos durante as consultas de TPS: a assiduidade do paciente às consultas propostas, a idade dos pacientes, os hábitos tabágicos do paciente, a prática de higiene oral, as doenças sistêmicas entre outros fatores. Durante as consultas de TPS, são realizadas medições da profundidade de sondagem e do nível de inserção periodontal para avaliar estabilidade da doença ou a necessidade de novos tratamentos (Heitz-Mayfield, 2005).

O intervalo de tempo entre as consultas de TPS é determinado tendo em conta os fatores de risco para DP que cada paciente apresenta e a severidade da doença. Normalmente varia entre 2 a 6 meses (Gkantis et al., 2010).

Para cada paciente individual, deve ser traçado um plano, que inclua: (1) programas de controlo de placa realizados pelo próprio, mas monitorados profissionalmente; (2) medidas de destarização periódicas e a (3) aplicação de flúor (Lang & Lindhe, 2015).

Lang & Tonetti traçaram um diagrama funcional de avaliação do risco periodontal para identificar o nível de risco dos pacientes e classificá-lo em baixo, moderado e alto risco de progressão da doença após o tratamento periodontal, para ajudar o clínico a determinar a frequência das consultas de TPS para prevenir mais perda de inserção periodontal. Neste diagrama, cada vetor representa um fator ou indicador de risco, que poderá indicar uma área correspondente a um risco baixo ou alto de progressão da doença. Todos os fatores devem ser

avaliados em conjunto e, portanto, a área que corresponde ao risco baixo encontra-se dentro do círculo central do polígono, enquanto que a área de alto risco encontra-se fora da periferia do segundo anel em negrito. Entre os dois anéis em negrito, está representada a área de risco moderado (Lang & Tonetti, 2003).

1.4.2. O uso de coadjuvantes no tratamento periodontal

Há muito que o uso de produtos químicos para o tratamento ou como coadjuvante no tratamento de diversas patologias orais é amplamente aceite. Contudo, o uso de agentes químicos no tratamento, em concreto da periodontite, é uma iniciativa relativamente recente, que tem obtido acolhimento junto da comunidade médica (Sukumar & Drízhhal, 2007).

É bem conhecido que a terapia mecânica por si só fornece uma excelente resposta clínica no tratamento de bolsas até 5mm (Deas et al., 2016).

A redução da carga bacteriana por alisamento mecânico da raiz deve ser sempre a principal preocupação no tratamento periodontal, contudo, em certas populações de pacientes, uma estratégia de tratamento periodontal abrangente deve também considerar a terapia antimicrobiana adjuvante como parte da estratégia anti-infeciosa (Sukumar & Drízhhal, 2007).

Se é verdade que a destartarização e alisamento radicular (DAR) são uma terapia comprovadamente eficaz para a periodontite nos estágios iniciais da doença, é preciso, no entanto não esquecer que a acessibilidade do operador para instrumentar bolsas periodontais profundas permanece limitada em muitas situações, como sejam os casos de dentes multirradiculares, bolsas muito profundas, concavidades radiculares, má oclusão, áreas interproximais e zonas de envolvimentos de furca (Ma & Diao, 2020).

Essa limitação à instrumentação adequada em áreas inacessíveis compromete a eficácia do alisamento radicular. Foi o reconhecimento dessa limitação que levou ao uso de antimicrobianos como adjuvantes desta mesma técnica, assumindo que tais agentes químicos ajudariam a tratar a disbiose nessas áreas mais inacessíveis (Ma & Diao, 2020).

A disbiose pode ser definida como um desequilíbrio nas bactérias subgengivais devido a uma mudança microbiana, neste caso uma diminuição no número de microrganismos benéficos para o periodonto e um aumento no número de microrganismos periodontopatógenos (Nath & Raveendran, 2013).

De acordo com a Federação Europeia de periodontologia sobre as Diretrizes Clínicas para o tratamento de Periodontite estágios I-III, o uso de antibióticos sistêmicos na rotina clínica não deve ser recomendado como regra. Esta terapia deve ser limitada a pacientes em alto risco de progressão da doença periodontal (Gomes et al., 2020).

Terapias adjuvantes com antibióticos sistêmicos têm sido amplamente utilizadas, especialmente em casos de periodontite de grau C. No entanto, o risco de desenvolver efeitos adversos, incluindo intolerância gastrointestinal e hipersensibilidade sistêmica antibióticos, devem ser considerados (Gomes et al., 2020).

Assim, terapia local pode ser uma alternativa interessante, especialmente nos casos de rápida progressão, pois tem a vantagem de libertar o medicamento no local de ação, possibilitando prolongar e/ou controlar sua concentração, reduzindo os riscos de efeitos adversos e a possibilidade de resistências bacterianas mostradas com o uso de antibióticos sistêmicos (Gomes et al., 2020).

A grande questão que os clínicos se colocam é de saber se o tratamento não cirúrgico acompanhado do uso de um agente antimicrobiano adjuvante melhora o resultado do paciente ao longo do tempo mais do que o alisamento radicular apenas, no tratamento da periodontite (Rajan et al., 2014).

Vários estudos científicos têm demonstrado que os agentes antimicrobianos locais e sistêmicos têm um efeito benéfico na terapia periodontal não cirúrgica. Os agentes antimicrobianos administrados localmente são, no entanto, preferidos, uma vez que estão associados a menos efeitos colaterais do que os antimicrobianos sistêmicos (Ma & Diao, 2020).

A terapia antibiótica sistêmica tem como objetivo reduzir ou eliminar totalmente bactérias periodontopatogênicas específicas que não são tão facilmente alcançadas, como periodontopatógenos no tecido gengival, em dentes com envolvimento de furca, bases das bolsas periodontais e locais de reservatório na língua, amígdalas e mucosa oral (Slots, 2013).

Uma vasta gama de antimicrobianos sistêmicos, incluindo azitromicina, espiramicina, tetraciclina, clindamicina, doxiciclina, metronidazol, amoxicilina e ácido clavulânico têm sido estudados como coadjuvantes do tratamento periodontal. A combinação de metronidazol e amoxicilina tem sido amplamente documentada como a terapia antibiótica mais eficaz para o tratamento da periodontite uma vez que está associada a um maior ganho de inserção periodontal e uma maior redução na profundidade de sondagem (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Cionca et al. fizeram um estudo onde foi realizado tratamento periodontal não cirúrgico em 51 pacientes. 25 pacientes receberam metronidazol (500 mg) e amoxicilina (375 mg), três vezes ao dia durante 7 dias e 26 indivíduos foram o grupo controle. O achado mais importante foi o número absoluto de bolsas residuais ($>4\text{mm}$) com hemorragia à sondagem após tratamento. Este número foi em média 1,8 bolsas residuais com HS por paciente no grupo controle. Ao passo que no grupo teste foram apenas encontradas 0,4 bolsas em média. O número de bolsas totais após tratamento, com hemorragia sondagem foi ainda 7,5 vezes no grupo controle. Os autores concluíram assim que a terapia sistêmica da combinação de metronidazol e amoxicilina, melhorou significativamente os resultados clínicos do tratamento, reduzindo a necessidade de tratamentos adicionais (Cionca et al., 2009).

Uma meta-análise realizada por Hung e Douglass abrangendo estudos de tratamentos periodontais não cirúrgicos relatou que, para pacientes com periodontite, após DAR em locais com profundidades de sondagem de 4-6 mm, os médicos devem esperar uma redução média na profundidade de sondagem de cerca de 1 mm e um ganho médio no nível de inserção periodontal de aproximadamente 0,5 mm. Em bolsas profundas ($\text{PS} \geq 7\text{mm}$), a redução da PS deve em média, aproximadamente 2 mm e o ganho no nível de inserção deve ser cerca de 1 mm. O efeito adicional da terapia com antibióticos na periodontite teve uma grande relevância

clínica, com uma diminuição adicional de 0,2–0,6 mm na profundidade de sondagem e 0,1-0,2 mm de ganho de nível de inserção periodontal após DAR (Hung & Douglass, 2002).

Ainda assim, importa ter em conta os efeitos adversos que são suscetíveis de limitar o uso de antibióticos sistêmicos, como sejam a resistência bacteriana adquirida, as interações medicamentosas e a toxicidade dos fármacos (Rajan et al., 2014).

Devido a efeitos adversos como o desenvolvimento de interações medicamentosas, resistências microbianas e reações alérgicas causadas por antimicrobianos sistêmicos, estes agentes devem apenas ser usados quando existem elevados níveis de bactérias patogénicas (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*) (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Chega-se assim à conclusão que os coadjuvantes locais podem ser uma alternativa interessante a usar no tratamento da periodontite, especialmente nos casos de rápida progressão da doença, pois têm a vantagem da aplicação do medicamento ficar mais circunscrita ao local que se pretende intervencionar, possibilitando o prolongamento e/ou controlo da sua concentração, em razão disso reduzindo os riscos de efeitos adversos e a possibilidade de resistência bacteriana associado ao uso de antibióticos sistêmicos (Gomes et al., 2020).

Têm sido propostos e estudados diversos agentes antimicrobianos locais como adjuvantes no tratamento de doenças periodontais. Contudo, os resultados das tentativas de administrar esses agentes localmente dentro da bolsa periodontal têm vindo a ser limitados pela sua dificuldade de retenção e pela sua falta de capacidade em atingir concentrações inibitórias adequadas no fluido crevicular (Ma & Diao, 2020).

A clearance, é o nome dado ao processo de movimentação do fluido crevicular para dentro e para fora de um sulco gengival ou bolsa periodontal. É uma pequena circulação, geralmente de apenas alguns microlitros por hora. O fluxo do fluido crevicular tem duas ações particularmente importantes, a capacidade de limpeza e de isolamento. A limpeza do sulco é muito importante porque facilita a que substâncias que entrem para a bolsa periodontal sejam rapidamente expelidas. A segunda característica importante associada com fluxo do fluido

crevicular é o efeito de isolamento, isto significa que substâncias de fora não penetram facilmente na bolsa periodontal. Sulcos gengivais em indivíduos saudáveis ($PS \leq 3\text{mm}$) têm taxas de fluxo do fluido crevicular de 5,24 ml/h, ou seja, é renovado 33 vezes por hora (aproximadamente uma vez a cada 2 minutos). Esta proporção para uma bolsa periodontal moderada ($PS=4-5\text{mm}$) pode ser 20 ml/h, ou seja, cerca de 50 vezes por hora (quase uma vez por minuto) (Goodson, 2003).

2. ÁCIDO HIALURÓNICO

2.1. Natureza e estrutura do ácido hialurónico

O ácido hialurónico é um polímero de carboidrato de glicosaminoglicano de cadeia linear (GAG) que é o principal componente da matriz extracelular (Abatangelo et al., 2020).

Os glicosaminoglicanos são polímeros longos compostos por dissacarídeos repetidos, dos quais um ou ambos contêm um resíduo de sulfato. Dentro do grupo de glicosaminoglicanos, o ácido hialurónico é o único não sulfatado sendo, portanto, um caso especial (Corte Sánchez et al., 2017).

O AH é uma molécula extremamente simples estruturalmente. Consiste em unidades de dissacarídeo de ácido d-glucurônico e N-acetil-d-glucosamina unidos por ligações β repetidas estritamente (Aya & Stern, 2014). É uma substância que é produzida pela maioria das células do corpo humano, possivelmente contribuindo para vários processos biológicos fundamentais, pelo que o seu valor terapêutico tem vindo a ser alvo de grande interesse pela comunidade médica e científica (Abatangelo et al., 2020).

É um importante carbo-hidrato natural que pode ser encontrado em diversos órgãos do corpo humano, como seja na pele, articulações, olhos, bem como em muitos outros órgãos e tecidos, incluindo o periodonto. Além disso, trata-se de uma substância que não só está presente em fluidos corporais como o soro, a saliva e o fluido gengival, como ainda é uma componente dos tecidos moles e duros (Eliezer et al., 2019).

O ácido hialurónico é considerado um elemento chave tanto nos tecidos periodontais moles como a gengiva e ligamento periodontal como nos tecidos duros, como o osso alveolar e o cimento (Casale et al., 2016).

Esta substância possui várias funções fisiológicas e estruturais, que incluem interações celulares e extracelulares, interações com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e lubrificação dos tecidos. Todas essas funções auxiliam na manutenção da integridade estrutural e homeostática do tecido (Dahiya & Kamal, 2013).

O AH desempenha ainda um papel fundamental numa série de estágios associados ao processo de cicatrização de feridas em tecidos mineralizados e não mineralizados (inflamação, formação de tecido de granulação, formação de epitélio e remodelação de tecido) (Casale et al., 2016).

2.2. Síntese e farmacocinética

A produção do AH, ao contrário de todos os outros GAGs, não requer síntese de proteínas e a sua deposição ocorre rapidamente após um ferimento. É sintetizado por três tipos de enzimas denominadas sintases, a sintase-1 do ácido hialurónico (HAS-1), a sintase-2 do ácido hialurónico (HAS-2), a sintase-3 do ácido hialurónico (HAS-3) todas estas enzimas têm localizações cromossômicas diferentes. Elas produzem polímeros de AH de tamanhos diferentes e estão sob controlo separado (Aya & Stern, 2014).

A HAS-1 e a HAS-2 sintetizam ácido hialurónico com maior massa molecular. Já a HAS-3 sintetiza AH de baixo peso molecular. Assim, pensa-se que o AH pode desempenhar funções diferentes durante o desenvolvimento, em diversas células e/ou tecidos diferentes (Salwowska et al., 2016).

No periodonto, o AH é sintetizado por estas mesmas enzimas presentes em várias células, incluindo fibroblastos e queratinócitos no ligamento periodontal, cementoblastos e osteoblastos (Eliezer et al., 2019).

O tempo de semivida do ácido hialurónico vai de meio dia até 2 ou 3 dias, independentemente da sua via de eliminação. A maneira como atua consiste na deposição organizada de colagénio, o que favorece a diferenciação celular, que por seu turno, vai possibilitar que haja uma melhor e mais rápida cicatrização. Em algumas ocasiões em que a concentração de ácido hialurónico é insuficiente, é possível que haja uma cicatrização irregular, com a presença de estenoses (Corte Sánchez et al., 2017).

2.3. Utilização do ácido hialurónico

O ácido hialurónico já foi utilizado no tratamento do processo inflamatório em diversos domínios da medicina e da saúde, como a ortopedia, a dermatologia ou a oftalmologia. Em medicina dentária tem desempenhado um papel importante no âmbito das disfunções temporomandibulares e, mais recentemente começa a surgir no tratamento da doença periodontal, graças aos seus efeitos anti-inflamatórios, anti-edematosos e antibacterianos (Dahiya & Kamal, 2013).

Nos tempos mais recentes, esta substância tem vindo a ser utilizada na medicina como coadjuvante no tratamento de processos traumáticos na reparação tecidular. Concretamente, em relação ao tratamento periodontal, a literatura médica e científica mostra que é um componente que pode ser utilizado em diversas situações, como casos de gengivite, recessões, bolsas periodontais ou implantes, devido às suas qualidades antissépticas e por ajudar na diminuição da hemorragia (Corte Sánchez et al., 2017).

No âmbito da periodontologia, as suas propriedades fazem com que o uso desta molécula seja muito apelativo, uma vez que através da produção de citocinas pró-inflamatórias permite modular a inflamação, recuperando as espécies reativas do oxigénio, evitando ou reduzindo a destruição periodontal. Para além disso, devido ao seu alto peso molecular diminui a angiogénese, reduzindo assim a hemorragia das gengivas (Bansal et al., 2010).

Podemos também afirmar com significativo grau de certeza que o uso do AH pode ser feito em segurança e sem grandes efeitos patogénicos. É que, embora na área da periodontologia seja mais recente o uso desta substância, já em vários outros ramos da medicina esta molécula tem vindo a ser utilizada há muito mais tempo como coadjuvante dos mais variados

tratamentos, sem que tenham sido relatadas contraindicações nem interações medicamentosas graves (Rodriguez-Merchan, 2013).

2.4. Propriedades do ácido hialurónico

O ácido hialurónico é um agente de ligação crucial entre os diversos componentes do tecido conjuntivo, interagindo de forma complexa com os componentes da matriz extracelular. As suas funções biológicas são muitas e variam desde uma função puramente estrutural na matriz extracelular até funções mais complexas, como regulação do desenvolvimento por meio de modificações do comportamento celular através do controlo dos macro e microambientes do tecido (Bansal et al., 2010).

O AH apresenta propriedades físico-químicas e biológicas, interações celulares e extracelulares, interação com fatores de crescimento, regulação da pressão osmótica e capacidade lubrificante que ajudam a preservar a integridade estrutural e homeostasia dos tecidos (Bansal et al., 2010).

A figura 1. adaptada de “Dahiya & Kamal, 2013” ilustra as propriedades atribuídas ao ácido hialurónico.

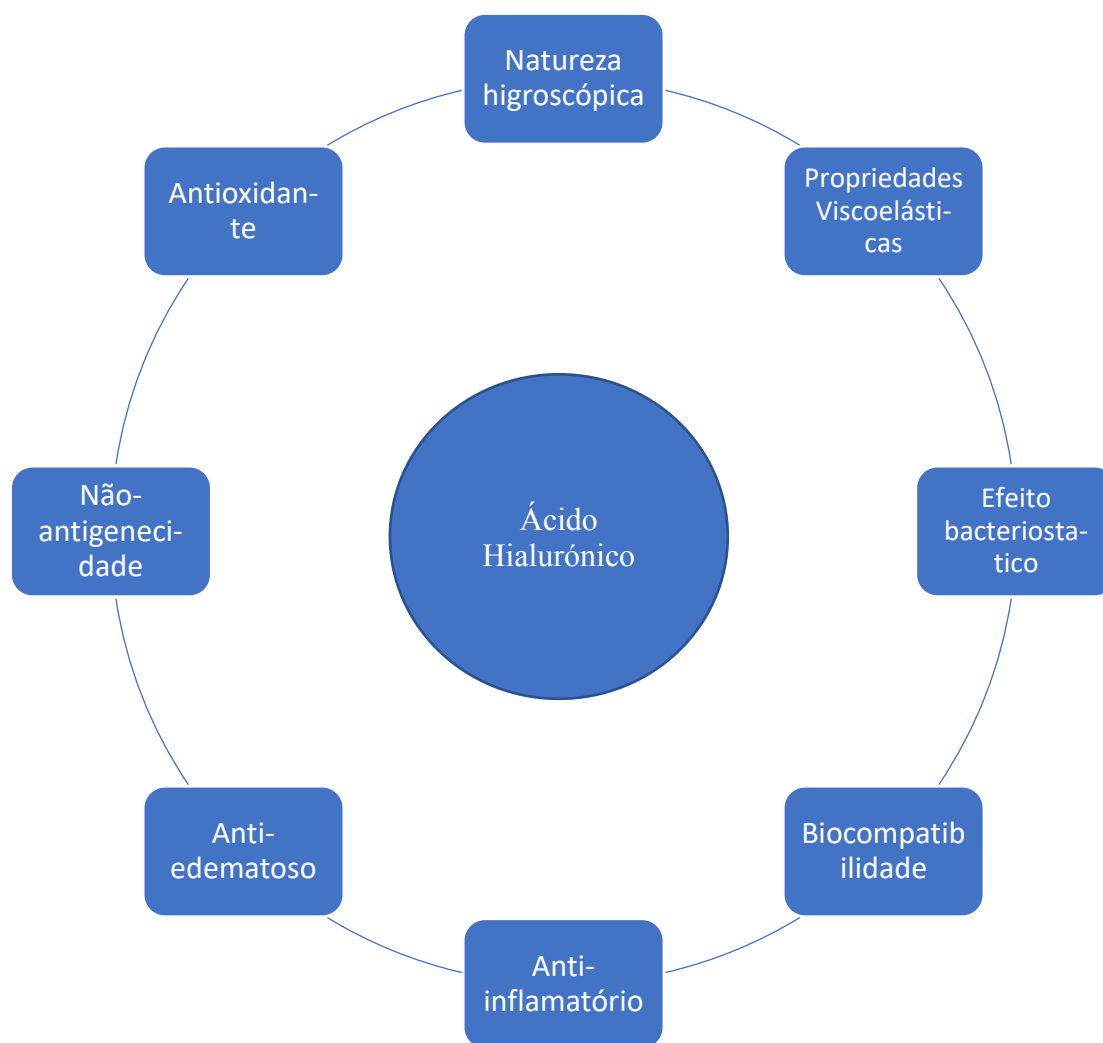


Figura 1 - Propriedades do Ácido Hialurônico. (Adaptado de Dahiya & Kamal, 2013)

Ao nível das moléculas da matriz extracelular, o ácido hialurônico dispõe de propriedades higroscópicas e viscoelásticas únicas (Bansal et al., 2010).

Através do reconhecimento da sua natureza higroscópica e propriedades viscoelásticas, o ácido hialurônico pode ter influência sobre a função celular que modifica o ambiente celular circundante e o ambiente extracelular (Bansal et al., 2010).

Para além destas características, há evidências de que o AH é bacteriostático, fungostático, anti-inflamatório, anti-edematoso, osteoindutor e pró-angiogénico. Estas propriedades sugerem que o AH é um material ideal para a cicatrização de feridas (Eliezer et al., 2019).

De acordo com uma revisão sistemática de Casale et al., 2016, pacientes que receberam AH para tratamento de úlceras aftosas tiveram alívio mais rápido e prolongado dos sintomas acompanhados por uma redução do número de úlceras e sinais inflamatórios (Casale et al., 2016).

Razões para esta melhoria incluem a supressão da resposta imune pelo ácido hialurônico e o seu efeito antioxidante. Sendo higroscópico e viscoelástico, o AH promove a re-epitelização e reduz a formação de cicatrizes. Além disso, a frequência da recorrência da úlcera também é reduzida, o que está relacionado com a incapacidade de infecções virais e bacterianas de penetrarem através da camada de AH (Casale et al., 2016).

Das várias atividades específicas atribuídas ao AH, destacam-se a fibrogénese e migração de fibroblastos, a proliferação de queratinócitos, a regulação do nível de proliferação e ainda o espessamento da epiderme (Corte Sánchez et al., 2017).

Devido a todas as suas propriedades biofísicas singulares, o AH contribui para a manutenção da homeostase e da biomecânica dos tecidos. Para além disso, contribui para manter a integridade estrutural das matrizes e organização das mesmas por meio de interações com proteoglicanos e proteínas de ligação (Bansal et al., 2010).

2.4.1. Propriedades higroscópicas

As propriedades higroscópicas, significam que quando o AH é incorporado numa solução aquosa, a ligação do hidrogênio ocorre entre os grupos carboxilo e N-acetila adjacentes. Isto permite que o AH mantenha a sua conformação química e seja capaz absorver a água presente no meio e com isto desempenhar funções de absorção de choque, lubrificação ou preenchimento de espaços (Bansal et al., 2010).

Esta propriedade é muito relevante no controlo da hidratação tecidular durante as mudanças tecidulares como acontece em lesões dos tecidos ou respostas a processos inflamatórios (Corte Sánchez et al., 2017).

2.4.2. Propriedades viscoelásticas

O ácido hialurônico tem propriedades viscoelásticas, o que significa que tem influência sobre a integridade dos tecidos e a manutenção de espaços. É isto que faz com que o AH possa atuar como barreira à penetração de vírus e bactérias, uma característica de particular interesse no tratamento de doenças periodontais (Bansal et al., 2010).

Sendo uma substância viscoelástica o AH ajuda nos processos regenerativos periodontais, mantendo espaços e protegendo as superfícies, atuando como um lubrificante e amortecedor de choque (Bansal et al., 2010).

2.4.3. Efeito bacteriostático

Alguns estudos analisaram o efeito antimicrobiano do AH e obtiveram resultados promissores no que diz respeito à sua propriedade antimicrobiana. O efeito bacteriostático do AH tem sido observado há décadas. E mais recentemente têm surgido relatos sobre seu efeito inibidor de bactérias e fungos (Lima et al., 2020).

O mecanismo através do qual o ácido hialurônico inativa bactérias ainda não é totalmente conhecido. Provavelmente inativa a enzima hialuronidase, produzida pelas bactérias da placa bacteriana, ajudando a prevenir que estas bactérias se multipliquem, e assim precaver uma maior destruição dos tecidos periodontais (Al-bayaty & Taiyeb-ali, 2011).

A alta concentração de AH de médio e baixo peso molecular tem o maior efeito bacteriostático, nomeadamente nas estirpes de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*, que são frequentemente encontradas em lesões gengivais e doenças periodontais (Dahiya & Kamal, 2013).

Estudos sobre procedimentos cirúrgicos regenerativos sugerem que a diminuição da carga bacteriana no local da ferida está relacionada com o melhor resultado clínico (Dahiya & Kamal, 2013).

A aplicação de membranas, esponjas e géis de AH aquando da terapia cirúrgica pode diminuir a contaminação bacteriana do local da ferida cirúrgica, reduzindo assim o risco de infeção pós-cirúrgica e proporcionar uma regeneração mais previsível (Dahiya & Kamal, 2013).

Em relação à formação do biofilme, acredita-se que o AH atue prevenindo a fase de adesão bacteriana, essencial para os colonizadores iniciais do biofilme (Lima et al., 2020).

Além disso, é importante notar que Al-Shammari et al., 2018 detetaram níveis mais elevados de β -defensina-2 em locais que receberam administração de AH, em comparação com locais de controlo. Tais defensas são peptídeos antimicrobianos de amplo espectro produzidos por células epiteliais com importantes funções quimiotáticas (Al-Shammari et al., 2018).

2.4.4 Efeito anti-inflamatório

O alto peso molecular do AH exerce efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios e promove a cicatrização de feridas. As propriedades anti-inflamatórias são atribuídas à ação do AH exógeno como um recaptador de metaloproteínases e de prostaglandinas, entre outras moléculas bioativas (Dahiya & Kamal, 2013; Neuman et al., 2015).

Esta molécula é capaz de induzir as células sanguíneas a atuar na resposta inflamatória através da quimiotaxia e da fagocitose, ajudando também na migração e na diferenciação durante o processo de reparação tecidual (Dahiya & Kamal, 2013).

Esta atividade anti-inflamatória do AH suscita grande interesse na área da regeneração periodontal pois proporciona uma resposta cicatricial aos tecidos moles e duros. Assim, o AH exógeno foi testado em pacientes com periodontite, com vários ensaios clínicos como os de o de Briguglio et al., 2013 e o de Fawzy et al., 2012 a relatarem efeitos benéficos na melhoria dos valores de hemorragia à sondagem e profundidades de sondagem (Briguglio et al., 2013; Fawzy El-Sayed et al., 2012).

2.4.5 Efeito antioxidante

Os radicais livres e o stress oxidativo têm um papel importante a desempenhar no desenvolvimento e progressão de doenças periodontais. Devido ao seu efeito antioxidante, o AH tem um efeito benéfico nos resultados clínicos da terapia periodontal não cirúrgica (Sadeghi-Ghadi et al., 2021).

Aydinyurt et al., 2020 conduziram um estudo para avaliar os efeitos antioxidantes do AH. Este foi usado como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico (DAR) em duas formas diferentes - Gel (Gengigel, 0,2% AH, gel gengival, Ricefarma S.R.L, Milão, Itália) e antisséptico bucal (Gengigel, 0,2% AH, Hydrogel, Ricefarma S.R.L, Milão, Itália). O primeiro grupo foi apenas tratado com DAR (grupo controlo). O segundo grupo foi tratado com DAR e foi executada uma aplicação subgengival de gel de AH por 30 segundos. O terceiro grupo foi tratado com DAR e foi aplicado o antisséptico bucal de AH (irrigação subgengival), enquanto o quarto grupo foi tratado com DAR e foi aplicado tanto o gel como o anti-séptico bucal. Após 4 semanas foram medidos os níveis ADA (adenosina desaminase), CAT (catalase) e GSH (glutathione) no fluido crevicular. ADA, CAT e GSH são considerados biomarcadores importantes para reações imunológicas, pois são enzimas antioxidantes. Depois de 1 semana foi encontrada uma diferença significativa nos níveis de CAT e GSH entre os grupos (maior aumento nos grupos 2 e 4). Tanto o gel como o anti-séptico bucal mostraram propriedades antioxidantes com o gel a provar ser mais eficaz. Os resultados indicam que o ácido hialurônico anula os efeitos das espécies reativas de oxigênio e da carga nascente de oxigênio produzida pelos microrganismos patogénicos. A provável razão pela qual o grupo tratado com gel AH mostrou melhores resultados é que o gel permaneceu em maior profundidade na região subgengival por um período relativamente mais longo em comparação com antisséptico bucal (Aydinyurt et al., 2020).

2.4.6 Efeito osteocondutivo e osteoindutivo

O AH possui propriedades físicas e químicas que lhe permitem desempenhar funções importantes em eventos iniciais da osteogénese (Bansal et al., 2010).

Acredita-se que o ácido hialurónico estimule a migração, adesão, proliferação e diferenciação de células endoteliais, estas por sua vez que vão formar uma rede de vasos sanguíneos que é muito importante para a deposição de tecido ósseo (Mendes et al., 2008).

A utilização do ácido hialurónico também mostrou aumentar a produção e diferenciação de osteoblastos, levando a uma maior mineralização. Para além disso, os efeitos positivos nas células CD44 e nas suas expressões também aumentam a taxa de formação óssea. Nova formação óssea, angiogénese e degradação de enxertos residuais são todos favorecidos quando o enxerto é colocado junto com o ácido hialurónico (Roy & Singh, 2020).

O ácido hialurónico compartilha características de indução óssea com substâncias osteogénicas como a proteína-2 morfogenética óssea e a osteopontina. Esta substância acelera ainda a regeneração óssea por quimiotaxia, proliferação e diferenciação sucessiva de células mesenquimatosas (Kim et al., 2016).

2.4.7 Efeito anti-edematoso

O edema é provocado pela libertação mediadores químicos como a bradiquinina, a histamina, e as prostaglandinas. É ainda potenciado pela infiltração de leucócitos e pela retenção de líquidos. A molécula de ácido hialurónico previne a migração destas células inflamatórias e exerce influência na distribuição da água devido à suas propriedades higroscópicas. Tudo isto faz com que o AH seja capaz de reduzir a ocorrência de edemas (Jentsch et al., 2003).

O AH é capaz de realizar um efeito anti-edematoso pela sua capacidade de desativar hialuronidases bacterianas e de drenar metaloproteínases, prostaglandinas e outras moléculas, normalizando a agregação de proteoglicanos do tecido conjuntivo (Bansal et al., 2010; Dahiya & Kamal, 2013).

2.4.8 Biocompatibilidade

O uso generalizado em medicina do ácido hialurónico resulta da sua biocompatibilidade e/ou facilidade de processamento. O facto de ser biocompatível e ter efeitos colaterais

desprezíveis, fazem deste elemento um dos compostos mais usados em muitos campos da medicina no século XXI (Salwowska et al., 2016). É uma molécula biocompatível e intrinsecamente segura de usar, sem evidências de citotoxicidade (Bansal et al., 2010).

3. PAPEL DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA DOENÇA PERIODONTAL

A aplicação local de agentes antibacterianos em bolsas periodontais aquando do tratamento não cirúrgico tem sido investigada desde o final dos anos 1970. Desde então vários antimicrobianos e sistemas de aplicação têm sido desenvolvidos com o objetivo de manter durante mais tempo os agentes antimicrobianos no fluido crevicular com captação sistémica mínima (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Vários agentes antimicrobianos locais têm sido defendidos como adjuvantes para o tratamento de doenças periodontais. Porém, as tentativas de administrar esses agentes localmente dentro da bolsa periodontal têm vindo a ser limitadas pela falta de retenção e pela sua incapacidade de atingir concentrações inibitórias adequadas no fluido das fendas gengivais (Ma & Diao, 2020).

Esta incapacidade de atingir concentrações inibitórias deve-se a dois fenómenos, a clearance (renovação do fluido crevicular) e também à substantividade, que é a capacidade que uma substância tem de ficar retida no local de ação, tanto na superfície gengival, na superfície dentária e na mucosa oral e ainda de se conseguir libertar de forma lenta e gradual, evitando que o seu efeito seja rapidamente neutralizado pelo fluxo salivar (Torres et al., 2010).

Como consequência das muitas funções atribuídas ao AH, avanços foram feitos no desenvolvimento e aplicação de biomateriais à base de AH no tratamento de várias condições inflamatórias. Portanto, com base nos papéis multifuncionais que o AH tem na cicatrização de feridas em geral, e tendo também em consideração que a cicatrização gengival e óssea seguem princípios biológicos semelhantes, é concebível que a administração de AH em bolsas periodontais possa alcançar efeitos benéficos na regeneração do tecido periodontal e no tratamento da doença periodontal (Casale et al., 2016; Dahiya & Kamal, 2013).

De facto, o AH é muito atrativo para ser utilizado como agente exógeno no tratamento de alterações inflamatórias crônicas devido ao seu papel e eficiência no controlo dos mecanismos de inflamação e regeneração tecidular. Por ser atóxico, biocompatível e ter inúmeras características bioquímicas e físico-químicas favoráveis, a sua aplicação tópica e sistémica oferece muitos efeitos benéficos na regulação da resposta do hospedeiro (Nikolovska et al., 2013).

Num ensaio clínico aleatório controlado realizado por Çankaya et al., 2020, concluiu-se que o ácido hialurónico desempenha um papel fundamental na moderação da inflamação, formação do tecido de granulação, epitelização e remodelação do tecido. Foi demonstrado que tem um efeito positivo na aceleração da cicatrização de feridas periodontais (ou seja, o uso em cirurgia de enxerto gengival livre). Com a aplicação de AH no leito recetor sob um excerto gengival livre, na primeira semana de cicatrização, permite a formação de uma camada bem vascularizada, que atua como barreira às tensões do tecido, funcionando como uma estrutura entre o leito recetor e o excerto gengival, reduzindo assim o encolhimento do enxerto, especialmente na direção vertical. A variação percentual da espessura e altura do excerto gengival livre foi estatisticamente inferior no grupo teste (excerto + AH) do que no grupo controlo ($p = 0,028$ e $p < 0,001$ respetivamente) (Çankaya et al., 2020).

É consensual que a cicatrização de feridas é acelerada com o AH. Este atua por meio de modulação específica de recetores para regular a inflamação, a migração celular e a angiogênese, que são as principais fases da cicatrização de feridas (Roy & Singh, 2020).

Sudhakar et al., 2020 afirmaram que as proteínas que se ligam ao AH causam ativação de recetores de superfície CD44 que facilitam a adesão celular, migração e diferenciação (Roy & Singh, 2020).

Devido às propriedades anti-inflamatórias e bacteriostáticas do AH, foi sugerido que este pudesse melhorar tanto a regeneração do tecido gengival, como a regeneração óssea no defeito ósseo periodontal e a reconstrução interpapilar de dentes ou coroas implantossuportadas (Pilloni et al., 2019).

4. EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA CICATRIZAÇÃO PERIODONTAL

A cicatrização periodontal inclui uma série de eventos biológicos altamente reprodutíveis e rigidamente controlados, começando pela fase de controlo inflamação e formação do tecido de granulação (Dahiya & Kamal, 2013).

Numa primeira fase ocorre uma atração química celular para a área lesada. Nesta fase é acumulado e fagocitado tecido lesado, material estranho ao organismo bem como células microbianas. De seguida vai ocorrer a formação do epitélio e remodelação do tecido para criação de uma nova matriz extracelular que restaura a resistência do tecido, ficando estes capazes de resistir ao stress funcional (Dahiya & Kamal, 2013).

Na doença periodontal, depois de ocorrer um dano no tecido, observa-se uma indução da inflamação, caracterizada pela produção e libertação de citocinas, além de outras substâncias químicas, como eicosanóides e fatores de crescimento, por meio de fibroblastos inflamatórios e células endoteliais. Estas células endoteliais, em resposta a citocinas pró-inflamatórias, (especificamente TNF- α , IL-1 β e IL-8), irão sintetizar ácido hialurónico endogenamente a fim de contrabalançar o processo inflamatório, contribuindo assim para a estabilização da matriz do tecido de granulação (Lima et al., 2020).

O ácido hialurónico desempenha diversos papéis na fase inicial da inflamação. Entre eles destaca-se o fornecimento de uma rede estrutural por meio da interação com o coágulo de fibrina, que modula a infiltração de células de matriz inflamatória e extracelular para o local inflamado (Dahiya & Kamal, 2013).

A molécula de AH é também apontada como interveniente na migração e adesão de leucócitos polimorfonucleares e de macrófagos na zona da inflamação, na fagocitose e na destruição de microrganismos agressores. Estas características fazem com que opere como obstáculo à colonização de bactérias patogénicas anaeróbias no sulco gengival e nos tecidos periodontais vizinhos (Gontiya & Galgali, 2012).

O AH pode ainda interferir indiretamente para moderar a inflamação e estabilizar o tecido de granulação enquanto a cicatrização ocorre, evitando assim que haja degradação de proteínas da matriz extracelular por proteínas derivadas de células inflamatórias denominadas serina proteinases (Dahiya & Kamal, 2013).

As suas diversas funções nesta primeira fase inflamatória estendem-se à sua capacidade de induzir a produção de uma série de moléculas polipeptídeas (citocinas pró-inflamatórias) de fibroblastos, queratinócitos, cementoblastos e osteoblastos, que promovem a resposta inflamatória e consequentemente estimulam a síntese de AH pelas células endoteliais de vasos sanguíneos (Nikolovska et al., 2013).

No processo inicial da cicatrização, existe a formação do coágulo inicial e tampão de plaquetas. Primeiro existe uma perturbação da arquitetura do tecido, hemorragia e a transição de sangue líquido para o coágulo sólido rico em plaquetas. As plaquetas contêm grandes quantidades de AH dentro de seu citoplasma, assim como megacariócitos. Durante a formação do coágulo inicial é depositado fibrinogénio pelas plaquetas. O fibrinogénio é uma proteína de ligação ao AH e é esta proteína que ajuda a manter concentração de AH no local (Aya & Stern, 2014).

Na fase seguinte, de granulação, o ácido hialurónico favorece as funções de reparação tecidular, como a migração e proliferação celular, a moderação da resposta inflamatória e a angiogénese. A terceira fase do processo de cicatrização será a re-epitelização, nesta etapa, a presença de ácido hialurónico vai ter efeito na eliminação de radicais livres, para além de interferir na migração e proliferação de queratinócitos (Lima et al., 2020).

Na cicatrização da ferida, histologicamente, o AH enfrenta a margem da ferida, fazendo uso do CD44 que é o seu recetor predominante. Este complexo regula a proliferação de queratinócitos durante o processo de re-epitelização, além de sustentar a homeostase local do AH. Além disso, a forma de ligação à heparina do EGF (fator de crescimento da epiderme) ativa a síntese do ácido hialurónico, facilitando também a reparação dos queratinócitos durante a epitelização (Aya & Stern, 2014).

Finalmente, acontece a remodelação quando a granulação do tecido evolui para uma cicatriz. Neste momento, o ácido hialurónico começa a ser reduzido em quantidade dando assim espaço para a atuação do colagénio que oferece melhor força de tração dos tecidos. Portanto, o ganho de inserção periodontal após a administração de AH indica que esta substância desempenha um papel importante na regeneração do tecido pós-inflamatório, facilitando a migração e diferenciação celular durante a reparação de tecidos (Lima et al., 2020).

Normalmente, o AH é eliminado do local da ferida no décimo dia após lesão. A resistência à tração da ferida é inteiramente dependente do colágeno tipo I (Aya & Stern, 2014).

Constata-se que o AH está presente em todas as etapas de cicatrização de feridas. Não é apenas um produto da inflamação, mas mais importante, é um promotor da inflamação e de todo o processo de cicatrização de feridas. É uma sentinela de danos nos tecidos, operando por meio de mudanças no tamanho do polímero e impulsionando tanto os processos inflamatórios como a reparação e cicatrização de feridas (Aya & Stern, 2014).

5. A EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÓNICO COMO COADJUVANTE DO TRATAMENTO PERIODONTAL NÃO CIRURGICO

A elaboração desta revisão de literatura resultou de uma pesquisa nas bases de dados PubMed, Medline, Scopus, SciELO, Web of Science e Google scholar, onde foram pesquisadas as palavras chave: Doença periodontal, ácido hialurónico e terapia periodontal. Procedeu-se à pesquisa de artigos a partir do ano de 2012 até ao ano de 2021. Apenas foram selecionados artigos em Português, Espanhol e Inglês e cujo texto estivesse disponível na íntegra. Foram analisadas duas revisões sistemáticas e oito ensaios clínicos aleatórios, colocados por ordem cronológica na seguinte tabela:

Tabela 1 - Estudos consultados sobre a eficácia do ácido hialurônico como coadjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico (Al-Shammari et al., 2018; Aydinyurt et al., 2020; Bertl et al., 2015; Bevilacqua et al., 2012; Casale et al., 2016; Gontiya et al., 2012; Ibraheem et al., 2020; Polepalle et al., 2015; Rajan et al., 2014; Shah et al., 2016)

Autor e ano de publicação	Título	Tipo de estudo
Gontiya & Galgali., 2012	Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study	Ensaio clínico aleatório
Bevilacqua et al., 2012	Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis	Ensaio clínico aleatório
Rajan et al., 2014	Hyaluronic Acid as an Adjunct to Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis. A Randomized Clinical Trail	Ensaio clínico aleatório

Polepalle et al., 2015	Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study	Ensaio clínico e microbiológico
<hr/>		
Bertl et al., 2015	Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review	Revisão sistemática
<hr/>		
Shah et al., 2016	To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis	Ensaio clínico aleatório controlado
<hr/>		
Casale et al., 2016	Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review	Revisão sistemática
<hr/>		
Al-Shammari et al., 2018	Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis	Ensaio clínico aleatório
<hr/>		
Ibraheem et al., 2020	The effect of Hyaluronic Acid as an Adjunct after Scaling and Root Planning in the Treatment of Chronic Periodontitis	Ensaio clínico aleatório

Aydinyurt et al., 2020	Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial	Ensaio clínico aleatório
------------------------	--	--------------------------

Com o conhecimento do mecanismo de inflamação e do processo de cicatrização que ocorre na doença periodontal, ficou evidenciado o potencial dos componentes da matriz extracelular como promotores de regeneração e cicatrização do tecido periodontal. Vários estudos evidenciando o papel favorável desses componentes da matriz, destacaram o ácido hialurônico como um possível candidato a ser utilizado na regeneração de tecidos (Nikolovska et al., 2013).

Uma revisão sistemática realizada por Bertl et al., 2015 tinha como objetivo avaliar o efeito da aplicação de AH como coadjuvante à terapia periodontal não cirúrgica e/ou cirúrgica. Foram incluídos dois estudos pré-clínicos in vivo sobre tratamento cirúrgico e 12 ensaios clínicos sobre tratamento não cirúrgico e/ou cirúrgico. A maioria dos estudos incluídos descreveram um efeito benéfico, ocasionalmente estatisticamente significativo, nos grupos que usaram AH em comparação com os grupos controle, nos parâmetros de hemorragia à sondagem (HS) e de profundidade de sondagem (PS) (diminuição de 2,28-19,5% nos valores de HS e diminuição nos valores de PS na ordem dos 0,2–0,9 mm). Os autores chegaram à conclusão que não está ainda claro se o uso de AH como coadjuvante do tratamento cirúrgico da periodontite pode resultar em maior ganho de inserção periodontal em comparação com cirurgia por si só. De qualquer modo, a maioria dos estudos descreveu um efeito positivo, embora moderado, nos pacientes dos grupos em que teve lugar a utilização de AH como adjuvante da terapia periodontal não cirúrgica e/ou cirúrgica em termos de HS e PS, em comparação com os grupos controle. No entanto, a grande heterogeneidade dos estudos incluídos, não permite recomendações sobre o modo de aplicação ou a dimensão do efeito do AH como adjuvante ao tratamento periodontal não cirúrgico e cirúrgico (Bertl et al., 2015).

Outra revisão sistemática, desta vez realizada por Casale et al., 2016 tinha como objetivo avaliar os potenciais efeitos do AH como um tratamento adjuvante para doença inflamatória.

Foram incluídas 25 publicações relevantes onde foram utilizados diferentes compostos que continham ácido hialurónico, 3 delas sobre gengivite, 13 delas relacionadas com a periodontite, 7 delas relacionadas a cirurgia dentária, incluindo procedimentos de implante e elevação do seio, e os restantes 3 artigos que a incidirem sobre úlceras. Os dados obtidos demonstraram que, devido à sua ação positiva na reparação de tecidos e cicatrização de feridas, a administração tópica de AH pode desempenhar um papel importante, não apenas na cirurgia periodontal pós-operatória, mas também no tratamento não-cirúrgico com inúmeros estudos a sugerirem que um tratamento combinado composto por DAR e administração tópica de AH tiveram um efeito benéfico nos resultados clínicos do tratamento de pacientes com periodontite, os estudos presentes também permitiram concluir que o AH tem um efeito benéfico no tratamento de gengivite e em pacientes com úlceras orais com melhoria significativa de sua qualidade de vida. No entanto, são aconselháveis outras pesquisas e ensaios clínicos aleatórios em maior escala para confirmar estes resultados promissores (Casale et al., 2016).

Um Ensaio clínico aleatório conduzido por Gontiya Galgali et al., 2012, foi realizado com o objetivo investigar os aspetos clínicos e histológicos resultados da aplicação local subgengival de gel de ácido hialurónico a 0,2% (GENGIGEL®) como um adjuvante no tratamento em pacientes com periodontite. O estudo foi constituído por 20 locais de teste analisados em 26 pacientes com periodontite (critérios sendo bolsas periodontais $\geq 5\text{mm}$). Nas bolsas periodontais de teste para além de ter sido realizada uma destartarização e alisamento radicular foi também aplicado a nível subgengival um gel de AH no início do estudo, na 1ª, na 2ª e na 3ª semana. Os parâmetros clínicos foram reavaliados na 4ª, 6ª e 12ª semanas após o tratamento. Houve uma melhoria estatisticamente significativa no grupo teste ($p < 0.01$) no que diz respeito aos parâmetros de IG e HS na 6ª e 12ª semanas quando comparados com os locais de controlo. Contudo, não foi encontrada diferença significativa nos valores de PS e NIP entre ambos os grupos. Os autores concluíram assim que a aplicação subgengival de gel de AH 0,2% em conjunto com a DAR proporcionou uma melhoria significativa nos parâmetros gengivais. No entanto, nenhum benefício adicional foi encontrado em parâmetros periodontais (Gontiya & Galgali, 2012).

Um ensaio clínico aleatório realizado por Bevilacqua et al., 2012 com o objetivo de comparar resultados clínicos e bioquímicos após o tratamento periodontal com destartarização

ultrassônica (instrumento usado foi o Piezosteril 5, Castellini, MI, Italy) e um segundo grupo onde foi aplicado o mesmo tratamento associado à aplicação subgengival tópica de aminoácidos e de gel de hialuronato de sódio (sal sódico do ácido hialurônico) (Aminogam Ò A, lotto 190308A, Errekappa Euroterapici Spa, MI, Italy). Neste estudo foram selecionados 11 indivíduos com periodontite (que apresentavam pelo menos quatro bolsas com $PS \geq 5$ mm). Em cada paciente foram realizados dois tipos de tratamento, duas bolsas periodontais foram tratadas apenas com destartarização (grupo Controlo) e no segundo grupo, duas bolsas foram tratados com instrumentação mecânica ultrassônica associada com 0,5 ml de aminoácidos e hialuronato de sódio gel (Grupo de Teste). As maiores diferenças encontradas no estudo foram de HS e PS. Os valores de HS, aos 45 dias reduziram de 72,7% para 27,3% no grupo controlo e reduziram de 72,7% para 9,1% no grupo teste. Na reavaliação dos 90 dias, os locais com hemorragia à sondagem foram reduzidos em ambos os grupos, mas no grupo controlo, a terapia obteve pontuações de HS mais altas (grupo de teste = 4,5%; grupo controlo = 18,2%), diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). No que diz respeito à PS, registou-se uma redução acentuada da PS em ambos os grupos. No entanto, na reavaliação do 45º dia, a redução média da PS foi significativamente mais baixa no grupo de teste (0,96 mm), comparativamente aos 0,54 mm para o grupo controlo ($p < 0,03$). Aos 90 dias, as diferenças nos valores de PS foram também significativamente reduzidas de 6,36 mm para 5,36 mm no grupo controlo e de 6,14 mm para 4,64 mm no grupo teste ($p < 0,02$). Os autores concluíram que a aplicação subgengival de ácido hialurónico após instrumentação mecânica ultrassônica em doentes com periodontite é benéfica para melhorar os parâmetros periodontais (Bevilacqua et al., 2012).

Mais um ensaio clínico aleatório, desta vez realizado por Rajan et al., 2014 mostrou que o ácido hialurónico (0,2% de gel de ácido hialurónico- Gengigel®, comercializado por Ricerfarma Pharmaceuticals, Milão, Itália) aplicado imediatamente após a DAR e uma semana depois da terapia, tem um efeito benéfico na saúde periodontal em pacientes com periodontite. Este tratamento foi aplicado a um grupo de indivíduos (grupo teste) e comparado com um segundo grupo (grupo controlo) no qual foi utilizado apenas o tratamento convencional (DAR). Em ambos os grupos os valores de HS reduziram 12 semanas após a terapia periodontal. Na comparação entre os grupos, o grupo de teste apresentou uma melhoria significativa nos valores de HS em comparação com o grupo controlo ($p < 0,001$) na 4ª e 12ª semanas de pós-operatório. Nos valores de PS, foram também detetadas melhorias significativas entre os dois grupos ($p < 0,001$). Os valores de PS diminuíram 1.73 ± 1.04 durante o tratamento no grupo controlo e

3.85±1.06 no grupo teste. Também a nível do NIP foram registadas melhorias significativas entre os grupos ($p<0.001$). No grupo controlo o ganho de inserção periodontal foi de 1.63±0.55 enquanto que no grupo controlo os valores registados foram de 3.27±1.64. Os autores concluíram assim que a aplicação adjuvante de AH produziu efeito positivo em pacientes com periodontite (Rajan et al., 2014).

Também um ensaio clínico realizado por Polepalle et al., 2015 foram avaliados os efeitos clínicos e microbiológicos da aplicação subgingival de 0.2ml de gel de ácido hialurónico a 0.8% como coadjuvante do tratamento da doença periodontal não cirúrgico. 18 pacientes entraram no estudo (todos eles com pelo menos 20 dentes presentes com pelo menos 5 localizações com profundidade de sondagem ≥ 5 mm). Os valores medidos foram os de IP, IG, HS, NIP e CUF (colony forming units). No que diz respeito aos valores de hemorragia à sondagem (HS) houve uma diferença significativa entre os grupos teste e controlo ($p<0,001$). No início do estudo, os locais de teste e os locais de controlo tinham um valor médio de HS de $1,00 \pm 0,00$, que reduziu para $0,22 \pm 0,07$ nos locais teste e $0,80 \pm 0,11$ nos locais controlo após 12 semanas. Quanto aos valores de IP, no início do estudo, os locais de teste e controlo tinham um IP médio de $2,05 \pm 0,32$ no grupo teste e $2,15 \pm 0,23$ no grupo controlo, que reduziu ao final de 3 meses para $0,40 \pm 0,11$ e $1,90 \pm 0,25$ respetivamente, houve, portanto, também aqui, uma diferença significativa entre os grupos ($p<0,001$). Em relação à PS foi também observada uma diferença significativa entre o início de tratamento ao final de 3 meses entre os grupos ($p<0,001$). No início do estudo a PS foi de $4,99 \pm 0,34$ nos locais de teste e $5,21 \pm 0,54$. Após 3 meses, a PS reduziu para $2,45 \pm 0,31$ no teste e $4,49 \pm 0,47$ nos locais de controlo. Nos valores de NIP, foi também observada uma diferença significativa no final do terceiro mês ($p<0,001$). Este estudo concluiu que, a aplicação subgingival de um gel de 0,8% AH como coadjuvante ao alisamento radicular demonstrou melhorar significativamente os parâmetros clínicos gengivais dos pacientes como o IG e também uma melhoria nos parâmetros periodontais como a PS e o NIP. No que diz respeito ao parâmetro CFU (colony forming units) houve também uma diminuição significativa ($p<0.001$) nas colónias de bactérias contabilizadas no grupo teste quando comparado com o grupo controlo, após 2 semanas do tratamento, ainda que seja impossível identificar os patógenos periodontais exatos usando este método de colheita de amostras, sabemos que o AH tem mostrado efeito bacteriostático sobre certos patógenos periodontopatogénicos, em particular, em espécies como *Aggregatibacter*

actinomycescomitans, *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus aureus* e *Propionibacterium* (Polepalle et al., 2015).

Num ensaio clínico aleatório controlado realizado por Shah et al., 2016, foi avaliado o efeito clínico da aplicação subgengival de Gel de ácido hialurónico (Gengigel® 0.8%, Ricerfarma) como adjuvante no tratamento não cirúrgico da periodontite (DAR). Cem locais foram incluídos no estudo e divididos em cinquenta do grupo teste e cinquenta do grupo controlo. Estes foram avaliados quanto ao IP, IG, PS e NIP no pré-tratamento, 4 e 12 semanas pós-tratamento. Um gel de AH a 0,8% foi administrado a nível subgengival nos locais de teste no início do estudo e após 1 semana. Foi observada uma redução significativa no IP e IG em ambos os grupos 12 semanas após o tratamento ($p < 0,05$). Também foi observada uma redução significativa nos valores de PS e NIP em ambos os grupos em comparação com o pré-tratamento ($p < 0,05$). Quanto à comparação entre grupos, o grupo de teste em relação ao grupo controlo, mostrou uma melhoria significativa nos valores de PS e NIP ($p < 0,05$) 12 semanas após o tratamento. Os autores chegaram assim à conclusão que a aplicação subgengival de gel de AH a 0,8% em conjunto com DAR pode ter um efeito benéfico na saúde periodontal em pacientes com periodontite (Shah et al., 2016).

Um ensaio clínico aleatório conduzido por Al-Shammari et al., 2018, avaliou o efeito da aplicação subgengival de ácido hialurónico a 0,8% (GENGIGEL®) como coadjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite. Foram avaliados os valores de PS, IP e IG 6 e 12 semanas após o tratamento. Quanto aos valores de IG, houve uma redução estatisticamente significativa entre os grupos teste e controlo às 12 semanas ($p = 0,000$). Para o IP não foram detetadas melhorias significativas ($p > 0,05$). Quanto aos valores de profundidade de sondagem, houve uma redução significativa destes valores no grupo de teste, em relação ao grupo controlo às 6 semanas ($p = 0,041$) e às 12 semanas ($p = 0,02$). Os autores concluíram assim que o ácido hialurónico mostrou efeitos positivos, influenciando a inflamação local (Al-Shammari et al., 2018).

Um ensaio clínico realizado por Ibraheem et al., 2020, pretendia avaliar o efeito da aplicação subgengival de gel do ácido hialurónico como adjuvante ao tratamento não cirúrgico da periodontite (DAR). Vinte pacientes com periodontite participaram no estudo e foram

divididos em dois grupos, o grupo 1 (grupo teste) foi usado 0.5 ml de ácido hialurónico a 8% colocado no fundo da bolsa periodontal após o tratamento periodontal não cirúrgico. Já o grupo 2 (grupo controlo) foi realizado o tratamento apenas com DAR. Os valores de IP, IG e HS e CFU (colony forming units) foram avaliados no pré-tratamento, uma semana (2ª visita) e 4 semanas (3ª visita) após o tratamento. Este último parâmetro foi medido a partir da contagem de bactérias presentes numa amostra de placa bacteriana subgengival retirada com curetas. Os resultados mostraram uma melhoria em todos os parâmetros clínicos avaliados no grupo teste em relação ao grupo controlo após 4 semanas. No entanto, esta melhoria foi apenas estatisticamente significativa em dois parâmetros, sendo estes a HS ($p=0.009$) e nos valores de CFU ($p=0.003$) neste aspeto percebeu-se pela contagem de bactérias, que houve inicialmente uma redução significativa de bactérias anaeróbias em ambos os grupos, mas que no grupo onde não foi aplicado o AH a contagem de bactérias revelou um aumento após quatro semanas, sugerindo assim que o AH parece ser capaz de estabilizar o número baixo de bactérias por mais tempo e prevenir o crescimento precoce dessas mesmas bactérias. Os autores concluíram assim que a aplicação local de gel de ácido hialurónico tem efeito benéfico na saúde periodontal, também tem efeitos antibacterianos em bactérias periodontopatogénicas quando usado como coadjuvante no tratamento periodontal não cirúrgico (Ibraheem et al., 2020).

Um ensaio clínico aleatório realizado por Aydinyurt et al., 2020 avaliou os efeitos antioxidantes do AH. Este foi usado como adjuvante do tratamento periodontal não-cirúrgico (DAR) em duas formas diferentes - Gel (Gengigel, 0,2% AH, gel gengival, Ricefarma S.R.L, Milão, Itália) e antisséptico bucal (Gengigel, 0,2% AH, Hydrogel, Ricefarma S.R.L, Milão, Itália). O primeiro grupo foi apenas tratado com DAR (grupo controlo). O segundo grupo foi tratado com DAR e foi realizada a aplicação subgengival de gel de AH por 30 segundos. O terceiro grupo foi tratado com DAR e foi aplicado o antisséptico bucal de AH (irrigação subgengival), enquanto o quarto grupo foi tratado com DAR e foi aplicado tanto o gel como o antisséptico bucal. Após 4 semanas foi medido o IP, o IG, a HS, a PS, e a recessão gengival. Todos os parâmetros químicos melhoraram em todos os grupos sem diferença significativa ($p>0.05$) entre os grupos às 4 semanas. Os autores concluíram assim que a aplicação como adjuvante do DAR não afetou os resultados clínicos (Aydinyurt et al., 2020).

Fazendo um resumo dos resultados obtidos pelos oito ensaios clínicos analisados. No que diz respeito índice gengival (IG) quatro estudos mostraram que o ácido hialurónico promoveu

benefícios clínicos neste parâmetro (Gontiya et al., 2012; Polepalle et al., 2015; Shah et al., 2016 e Al-Shammari et al., 2018). Quatro estudos mostraram benefícios do AH também nos níveis de hemorragia à sondagem (Gontiya et al., 2012; Bevilacqua et al., 2012; Rajan et al., 2014 e Ibraheem et al., 2020). No que diz respeito aos níveis de profundidade de sondagem (PS), foram reportadas melhorias relativas aos grupos tratados com AH em cinco estudos (Bevilacqua et al., 2012; Rajan et al., 2014; Polepalle et al., 2015; Shah et al., 2016 e Al-Shammari et al., 2018). Quanto aos níveis de inserção periodontal (NIP), o AH promoveu benefícios nesse parâmetro em três estudos (Rajan et al., 2014; Polepalle et al., 2015; Shah et al., 2016). Quanto ao parâmetro avaliado CFU (colony forming units) apenas dois estudos analisaram este parâmetro, com ambos os estudos a relatarem melhorias na quantidade de bactérias contadas, sendo que esta melhoria foi atribuída à ação do AH (Polepalle et al., 2015 e Ibraheem et al., 2020). Apenas um dos estudos analisados não reportou melhorias significativas em nenhum dos parâmetros clínicos analisados (Aydinyurt et al., 2020).

6. EFICÁCIA DO ÁCIDO HIALURÔNICO COMO COADJUVANTE DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA PERIODONTAL

Sabemos que o tratamento periodontal não cirúrgico é eficaz na eliminação da inflamação em bolsas periodontais até 5mm e na melhoria dos níveis de inserção periodontal. No entanto, apesar de todos os esforços para efetuar tratamentos não cirúrgicos meticolosos, estes podem ainda assim não conseguir debelar toda a placa residual e tártaro. Tem vindo a ser aceite pela comunidade médica, que em situações em que as bolsas periodontais persistam após DAR, a terapia cirúrgica pode ser a indicada (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

O principal objetivo da cirurgia periodontal é obter acesso à superfície da raiz para um alisamento adequado e para estabelecer contornos ideais para o autocontrolo de placa por parte do paciente (Heitz-Mayfield & Lang, 2013).

Um ensaio clínico aleatório, realizado por El-Sayed et al., 2012 avaliou clinicamente o efeito da aplicação local de um gel de ácido hialurónico em conjunto com cirurgia periodontal. Após o tratamento periodontal não-cirúrgico e reavaliação, os defeitos ósseos foram aleatoriamente designados para serem tratados com cirurgia de retalho de Widman modificado em conjunto com a aplicação de um gel de AH a 0,8% (teste) ou placebo (controlo). Valores de IP, HS, PS,

NIP e recessão gengival foram medidos no início do tratamento e após 3 e 6 meses do tratamento. Foram observadas melhorias estatisticamente significativas para os valores de NIP e de níveis de recessão gengival ($p < 0,05$) nos locais de teste em comparação com o grupo controlo. Não foram encontradas diferenças significativas em relação às restantes variáveis medidas (PS, HS e IP) valores ($p > 0,05$). Este estudo concluiu que a aplicação de gel de AH em conjunto com a cirurgia periodontal parece resultar numa melhoria significativa do NIP e redução de recessões gengivais, melhorando assim o resultado clínico de Cirurgia com retalho de Widman modificado (Fawzy El-Sayed et al., 2012).

Num ensaio clínico aleatório conduzido por Briguglio et al., 2013 foi examinado o uso de ácido hialurónico para tratar defeitos periodontais infra-ósseos durante um período de 24 meses. Foram criados dois grupos de pacientes, o primeiro grupo foi tratado com ácido hialurónico como coadjuvante de cirurgia de retalho aberto (grupo teste) e o segundo tratado com cirurgia de retalho aberto apenas (grupo controlo). O material de teste utilizado neste estudo foi um éster de AH em forma de fibra, que ao entrar em contato com o sangue do paciente, forma instantaneamente um gel. Este gel com a adição de grânulos do excerto ósseos, forma uma pasta de prático manuseamento, que facilita a sua aplicação e permite ainda uma adaptação perfeita à morfologia do defeito. As fibras de AH foram colocadas diretamente no defeito após a cirurgia de alisamento radicular com retalho aberto. Os valores de PS foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$), no grupo controlo os valores de PS eram $8,0 \pm 0,7$ na primeira medição e $7,2 \pm 0,5$ nas medições feitas 24 meses após a terapia no grupo controlo, sendo que no grupo teste passaram nos mesmos intervalos de tempo de uma PS de $8,6 \pm 1,5$ para $7,0 \pm 1,2$. As diferenças nos valores do NIP foram altamente significantes ($p < 0,001$), no grupo controlo os valores de NIP eram $8,3 \pm 1,2$ nas primeiras medições e $7,2 \pm 0,7$ nas medições feitas 24 meses após a terapia no grupo controlo, sendo que no grupo teste passaram nos mesmos intervalos de tempo de uma NIP de $7,2 \pm 1,5$ para $5,3 \pm 1,8$. A conclusão deste estudo foi que o tratamento de defeitos infra-ósseos com ácido hialurónico ofereceu um benefício adicional a vários níveis, como o ganho de inserção periodontal, redução da profundidade de sondagem e previsibilidade em comparação com o tratamento de cirurgia de retalho aberto (Briguglio et al., 2013).

7. COMPARAÇÃO ENTRE O ÁCIDO HIALURÓNICO E OUTROS COADJUVANTES AO TRATAMENTO PERIODONTAL

Apesar de se poder considerar-se que o gel de AH pode ser um bom adjuvante no tratamento da doença periodontal, é importante avaliar e saber se tem efeitos adicionais favoráveis em comparação com outros agentes exógenos que também podem ser utilizados, como a clorexidina (CHX).

O digluconato de clorexidina (CHX) tem vindo a ser utilizado em medicina como um potente agente antisséptico de amplo espectro com um efeito antimicrobiano pronunciado em bactérias gram-negativas e gram-positivas, bem como em fungos e alguns vírus (Aghili et al., 2015).

O estudo preliminar conduzido por Bains et al., 2013 tinha como objetivo a avaliar e comparar os resultados da aplicação subgingival de um gel de AH e outro de CHX após alisamento radicular, comparando-os ainda com um grupo de controlo, no qual foi realizado um tratamento não cirúrgico sem coadjuvantes. Para os pacientes controlo (Grupo I), a DAR foi a única modalidade de tratamento administrada; para pacientes do Grupo II e III, que era composto por pacientes com pelo menos 8 dentes com profundidade de sondagem (PS) de 4-8 mm, foi feita a aplicação subgingival de gel de AH e CHX gel, respetivamente como coadjuvantes ao tratamento não cirúrgico. Os parâmetros clínicos periodontais, como o IG, a PS e o NIP foram registados no início do estudo e aos 3 meses após o tratamento, enquanto o índice de placa foi registado no início do estudo, 1 mês e 3 meses após o tratamento. Em todos os três grupos, foi observada uma redução significativa nos valores de PS e NIP entre os valores iniciais e os valores 3 meses após o tratamento. Após três meses, constatou-se que houve uma melhoria na profundidade de sondagem e um ganho de inserção periodontal mais pronunciado no grupo tratado com AH do que no grupo tratado com CHX, no entanto a diferença não foi significativa ($P \geq 0,05$) em comparação com o grupo CHX, o que se verificou também para os marcadores microbiológicos de inflamação (Bains et al., 2013).

Num estudo in-vitro realizado por Binshabaib et al., 2020, o objetivo foi comparar a eficácia antimicrobiana do AH a 0,8% e o gluconato de clorexidina a 0,2% (CHX) contra *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*). Os valores foram medidos 48 e 72 horas após serem

sujeitos a ambos os compostos e registou-se que a contagem de *P. gingivalis* foi significativamente superior no grupo CHX a 0,2% em comparação com o grupo de AH a 0,8% ($p<0,05$). As conclusões do ensaio foi que o AH a 0,8% é mais eficaz na redução de colónias de bactérias *P. gingivalis* em comparação com CHX a 0,2% (Binshabaib et al., 2020).

III. CONCLUSÃO

O ácido hialurônico tem inúmeras funções biológicas e fisiológicas, com vários estudos revistos a referirem propriedades anti-inflamatórias, bacteriostáticas, anti-edematosas, antioxidantes e cicatrizantes. Para além de ser um material biocompatível e de fácil manipulação.

O ácido hialurônico parece ter um papel fundamental no que diz respeito ao processo de cicatrização, participando em mecanismos de indução da inflamação, fase de granulação e formação de novo epitélio.

No tratamento da doença periodontal, os estudos consultados neste trabalho revelaram resultados promissores na utilização desta molécula, com grande parte deles a sugerir que o ácido hialurônico tem um efeito benéfico a nível da cicatrização, mas também por demonstrar que as suas propriedades bacteriostáticas são uma arma eficaz contra bactérias impulsionadoras da doença periodontal.

Vários estudos revistos concluíram que o AH pode melhorar o efeito do tratamento não-cirúrgico da periodontite, quando usado como coadjuvante, proporcionando melhorias nos níveis de IP, IG, PS e NIP.

Nos estudos consultados existiam discrepâncias na aplicação do protocolo, impossibilitando uma comparação de resultados de qualidade.

Mais estudos relevantes precisam de ser realizados a fim de especificar melhor os métodos de administração (spray, gel, nebulização e assim por diante), perceber quais as concentrações mais adequadas de AH e estabelecer guidelines específicas com o objetivo de otimizar o tratamento e simplificar o seu uso.

Muitos parâmetros do metabolismo do AH ainda precisam de ser investigados antes de podermos entender totalmente o processo dinâmico associado à utilização desta substância e a melhor forma de tirar partido da mesma no tratamento da doença periodontal.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abatangelo, G., Vindigni, V., Avruscio, G., Pandis, L., & Brun, P. (2020). Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. *Cells*, 9(7), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cells9071743>
- Aghili, H., Nadoushan, A. A. J., & Herandi, V. (2015). Antimicrobial effect of zataria multiflora extract in comparison with chlorhexidine mouthwash on experimentally contaminated orthodontic elastomeric ligatures. *Journal of dentistry (Tehran, Iran)*, 12(1), 1.
- Albandar, J. M. (2002). Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 29(1), 177–206. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.290109.x>
- Al-bayaty, F., & Taiyeb-ali, T. (2011). Antibacterial effects of Oradex, Gengigel and Salviathymol-n mouthwash on dental biofilm bacteria. *African Journal of Microbiology Research*, 5(6), 636–642. <https://doi.org/10.5897/AJMR10.517>
- Al-Shammari, N. M., Shafshak, S. M., & Ali, M. S. (2018). Effect of 0.8% hyaluronic acid in conventional treatment of moderate to severe chronic periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(5), 527–534. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2294>
- Aljehani, Y. A. (2014). Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *International Journal of Dentistry*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/182513>
- Aya, K. L., & Stern, R. (2014). Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player. *Wound Repair and Regeneration*, 22(5), 579–593. <https://doi.org/10.1111/wrr.12214>
- Aydinyurt, H. S., Akbal, D., Altindal, D., Bozoglan, A., Ertugrul, A. S., & Demir, H. (2020). Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontal treatment: a randomized controlled trial. *Irish Journal of Medical Science*, 189(4), 1485–1494. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02230-6>
- Bains, V., Gupta, V., Singh, G., Patil, S., & Chauhan, A. (2013). Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing

- with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(1), 54. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.111619>
- Bansal, J., Kedige, S. D., & Anand, S. (2010). Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian Journal of Dental Research*, 21(4), 575–578. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74232>
- Bertl, K., Bruckmann, C., Isberg, P. E., Klinge, B., Gotfredsen, K., & Stavropoulos, A. (2015). Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(3), 236–246. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
- Bevilacqua, L., Eriani, J., Serroni, I., Liani, G., Borelli, V., Castronovo, G., & Di Lenarda, R. (2012). Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Annali Di Stomatologia*, 3(2), 75–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087790><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3476496>
- Binshabaib, M., Aabed, K., Alotaibi, F., Alwaqid, M., Alfraidy, A., & Alharthi, S. (2020). Antimicrobial efficacy of 0.8% hyaluronic acid and 0.2% chlorhexidine against porphyromonas gingivalis strains: An in-vitro study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 36(2), 111–114. <https://doi.org/10.12669/pjms.36.2.1456>
- Briguglio, F., Briguglio, E., Briguglio, R., Cafiero, C., & Isola, G. (2013). Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: A randomized clinical trial. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 44(3), 231–23140. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a29054>
- Çankaya, Z., Gürbüz, S., Bakırarar, B., & Kurtiş, B. (2020). Evaluation of the Effect of Hyaluronic Acid Application on the Vascularization of Free Gingival Graft for Both Donor and Recipient Sites with Laser Doppler Flowmetry: A Randomized, Examiner-Blinded, Controlled Clinical Trial. In *The International Journal of Periodontics &*

- Restorative Dentistry* (Vol. 40, Issue 2, pp. 233–243). <https://doi.org/10.11607/prd.4494>
- Carraro, F. L. C., & Jimenez-Pellegrin, C. (2009). Tratamento ortodôntico em pacientes com periodonto de inserção reduzido. *RGO (Porto Alegre)*, 455–458.
- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 29(4), 572–582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Cionca, N., Giannopoulou, C., Ugolotti, G., & Mombelli, A. (2009). Amoxicillin and Metronidazole as an Adjunct to Full-Mouth Scaling and Root Planing of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(3), 364–371. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080540>
- Corte Sánchez, D., Yáñez Ocampo, B. R., & Esquivel Chirino, C. A. (2017). Use of hyaluronic acid as an alternative for reconstruction of interdental papilla. *Revista Odontológica Mexicana*, 21(3), e199–e207. <https://doi.org/10.1016/j.rodex.2017.09.017>
- Dahiya, P., & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(5), 309–315. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
- Deas, D. E., Moritz, A. J., Sagun, R. S., Gruwell, S. F., & Powell, C. A. (2016). Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis. *Periodontology 2000*, 71(1), 128–139. <https://doi.org/10.1111/prd.12114>
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J., & Hefti, A. F. (2013). Principles of periodontology. *Periodontology 2000*, 61(1), 16–53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00397.x>
- Eliezer, M., Imber, J. C., Sculean, A., Pandis, N., & Teich, S. (2019). Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 23(9), 3423–3435. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
- Fawzy El-Sayed, K. M., Dahaba, M. A., Aboul-Ela, S., & Darhous, M. S. (2012). Local

- application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 16(4), 1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0630-z>
- Ghangurde, A. A., Ganji, K. K., Bhongade, M. L., & Sehdev, B. (2017). Role of Chemically Modified Tetracyclines in the Management of Periodontal Diseases: A Review. *Drug Research*, 67(5), 258–265. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100633>
- Gkantidis, N., Christou, P., & Topouzelis, N. (2010). The orthodontic-periodontic interrelationship in integrated treatment challenges: A systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*, 37(5), 377–390. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2010.02068.x>
- Gomes, E. W. B., Casarin, M., Martins, T. M., & da Silva, A. F. (2020). Local delivery therapies as adjuvants to non-surgical periodontal treatment of periodontitis grade C: a systematic review. *Clinical Oral Investigations*, 24(12), 4213–4224. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03631-8>
- Gontiya, G., & Galgali, S. R. (2012). Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(2), 184–192. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.99260>
- Goodson, J. M. (2003). Gingival crevice fluid flow. *Periodontology 2000*, 31(1), 43–54. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2003.03104.x>
- Graziani, F., Karapetsa, D., Alonso, B., & Herrera, D. (2017). Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontology 2000*, 75(1), 152–188. <https://doi.org/10.1111/prd.12201>
- Heitz-Mayfield, L. J. A. (2005). Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(s6), 196–209. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2005.00803.x>
- Heitz-Mayfield, L. J. A., & Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 218–231.

<https://doi.org/10.1111/PRD.12008>

- Hung, H. C., & Douglass, C. W. (2002). Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(11), 975–986. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2002.291102.x>
- Ibraheem, L. M., Abdulhameed, B. S., Ali, W. M., & Dhafer, A. M. (2020). The effect of Hyaluronic Acid as an Adjunct after Scaling and Root Planning in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 364–370. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v11i10.11174>
- Ivanovski, S., Vaquette, C., Gronthos, S., Hutmacher, D. W., & Bartold, P. M. (2014). Multiphasic scaffolds for periodontal tissue engineering. *Journal of Dental Research*, 93(12), 1212–1221. <https://doi.org/10.1177/0022034514544301>
- Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G., & Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 159–164. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.300203.x>
- Jiang, W., Li, L., Zhang, D., Huang, S., Jing, Z., Wu, Y., Zhao, Z., Zhao, L., & Zhou, S. (2015). Incorporation of aligned PCL-PEG nanofibers into porous chitosan scaffolds improved the orientation of collagen fibers in regenerated periodontium. *Acta Biomaterialia*, 25, 240–252. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.07.023>
- Khan, S. A., Kong, E. F., Meiller, T. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2015). Periodontal Diseases: Bug Induced, Host Promoted. *PLoS Pathogens*, 11(7), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004952>
- Kim, J.-J., Song, H. Y., Ben Amara, H., Kyung-Rim, K., & Koo, K.-T. (2016). Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs. In *Journal of Periodontology* (Vol. 87, Issue 7, pp. 790–795). <https://doi.org/10.1902/jop.2016.150707>
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. *Journal of Periodontology*, 89(April), S9–S16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>

- Lang, N. P., & Lindhe, J. (2015). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 2 Volume Set* (6th ed.). Wiley-Blackwell.
- Lang, N. P., & Tonetti, M. S. (2003). Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). *Oral Health & Preventive Dentistry*, 1(1), 7–16. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a8216>
- Lima, M. N., Nobre, Á. V. V., Silva, F. J. A., Sales, E. M. de A., Lopes, M. C. M. de S., Mendes, T. A. D., Araújo, V. M. A., Ferreira Filho, J. L., Monteiro, L. K. B., & Guimarães, M. V. (2020). The use of Hyaluronic Acid as an adjuvant Therapeutic Approach to Non-Surgical Periodontal Therapy for Periodontitis. *Brazilian Journal of Development*, 6(5), 29219–29234. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n5-392>
- Lockhart, P. B., Bolger, A. F., Papapanou, P. N., Osinbowale, O., Trevisan, M., Levison, M. E., Taubert, K. A., Newburger, J. W., Gornik, H. L., Gewitz, M. H., Wilson, W. R., Smith, S. C., & Baddour, L. M. (2012). Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, 125(20), 2520–2544. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31825719f3>
- Ma, L., & Diao, X. (2020). Effect of chlorhexidine chip as an adjunct in non-surgical management of periodontal pockets: A meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01247-8>
- Mendes, R. M., Silva, G. A. B., Lima, M. F., Calliari, M. V., Almeida, A. P., Alves, J. B., & Ferreira, A. J. (2008). Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Archives of Oral Biology*, 53(12), 1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2008.07.001>
- Miranda, D. G., Malmonge, S. M., Campos, D. M., Attik, N. G., Grosogoeat, B., & Gritsch, K. (2015). A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(8), 1691–1702. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33516>

- Mullally, B., Irwin, C., Ziada, H., Allen, E., & Byrne, P. J. (2007). Periodontics: 3. Non-Surgical Periodontal Therapy in General Dental Practice. *Dental Update*, 34(6), 326–336. <https://doi.org/10.12968/denu.2007.34.6.326>
- Nath, S. G., & Raveendran, R. (2013). Microbial dysbiosis in periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(4), 543–545. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.118334>
- Natto, Z. S., Abu Ahmad, R. H., Alsharif, L. T., Alrowithi, H. F., Alsini, D. A., Salih, H. A., & Bissada, N. F. (2018). Chronic periodontitis case definitions and confounders in periodontal research: A systematic assessment. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4578782>
- Negrato, C., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-3>
- Neuman, M. G., Nanau, R. M., Oruña-Sanchez, L., & Coto, G. (2015). Hyaluronic Acid and Wound Healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 53. <https://doi.org/10.18433/j3k89d>
- Nikolovska, V. R., Popovska, M., Minovska, A., Nikolovski, B., & Kapusevska, B. (2013). Influence of Hyaluronic Acid in Periodontal Tissue Regeneration. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 5(3), 1–6.
- Pihlstrom, B. L. (2001). Periodontal risk assessment, diagnosis and treatment planning. *Periodontology* 2000, 25(1), 37–58. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250104.x>
- Pilloni, A., Nardo, F., & Rojas, M. A. (2019). Surgical Treatment of a Cemental Tear-Associated Bony Defect Using Hyaluronic Acid and a Resorbable Collagen Membrane: A 2-Year Follow-Up. *Clinical Advances in Periodontics*, 9(2), 64–69. <https://doi.org/10.1002/cap.10053>
- Polepalle, T., Srinivas, M., Swamy, N., Aluru, S., Chakrapani, S., & Chowdary, B. A. (2015).

- Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(1), 37–42. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145807>
- Rajan, P., Baramappa, R., Rao, N. M., Pavaluri, A. K., Indeevar, P., & Ur Rahaman, S. (2014). Hyaluronic acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trail. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12), ZC11–ZC14. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8848.5237>
- Reynolds, M. A. (2014). Modifiable risk factors in periodontitis: At the intersection of aging and disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12047>
- Rodriguez-Merchan, E. C. (2013). Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Other Drugs in the Knee Joint. *HSS Journal*, 9(2), 180–182. <https://doi.org/10.1007/s11420-012-9320-x>
- Sadeghi-Ghadi, Z., Ebrahimnejad, P., Talebpour Amiri, F., & Nokhodchi, A. (2021). Improved oral delivery of quercetin with hyaluronic acid containing niosomes as a promising formulation. *Journal of Drug Targeting*, 29(2), 225–234. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2020.1830408>
- Sahni, J., Talegaonkar, S., Tariq, M., Ahmad, Z., Ali, J., Baboota, S., & Iqbal, Z. (2012). Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(3), 106. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.104394>
- Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Żądło, D. A., & Wcisło-Dziadecka, D. L. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 15(4), 520–526. <https://doi.org/10.1111/jocd.12237>
- Sanz, I., Alonso, B., Carasol, M., Herrera, D., & Sanz, M. (2012). Nonsurgical Treatment of Periodontitis. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 12(3), 76–86. [https://doi.org/10.1016/s1532-3382\(12\)70019-2](https://doi.org/10.1016/s1532-3382(12)70019-2)
- Scannapieco, F. A., & Gershovich, E. (2020). The prevention of periodontal disease—An overview. *Periodontology 2000*, 84(1), 9–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12330>

- Shah, S. A., Vijayakar, H. N., Rodrigues, S. V., Mehta, C. J., Mitra, D. K., & Shah, R. A. (2016). To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20(5), 549–556. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.201695>
- Singh, S., & Roy, R. (2021). Potential for Hyaluronic Acid in Periodontal Research.
- Slots, J. (2017). Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology 2000*, 75(1), 7–23. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
- Slots, J. (2013). Periodontology: past, present, perspectives. *Periodontology 2000*, 62(1), 7–19. <https://doi.org/10.1111/prd.12011>
- Smiley, C. J., Tracy, S. L., Abt, E., Michalowicz, B. S., John, M. T., Gunsolley, J., Cobb, C. M., Rossmann, J., Harrel, S. K., Forrest, J. L., Hujoel, P. P., Noraian, K. W., Greenwell, H., Frantsve-Hawley, J., Estrich, C., & Hanson, N. (2015). Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *Journal of the American Dental Association*, 146(7), 508-524.e5. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.01.028>
- Socransky, S., Haffajee, A., Cugini, M., Smith, C., & Kent, R. L. (1998). Microbial complexes in subgingival plaque. *Journal of Clinical Periodontology*, 25(2), 134–144. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x>
- Sukumar, S., & Drízhál, I. (2007). Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica (Hradec Králové) / Universitas Carolina, Facultas Medica Hradec Králové*, 50(4), 225–228. <https://doi.org/10.14712/18059694.2017.88>
- Suvan, J. E. (2005). Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. *Periodontology 2000*, 37(25), 48–71. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2004.03794.x>
- Tomasi, C., & Wennström, J. L. (2009). Full-mouth treatment vs. the conventional staged approach for periodontal infection control. *Periodontology 2000*, 51(1), 45–62.

<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2009.00306.x>

- Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., Van Der Velden, U., Armitage, G., Bouchard, P., Deinzer, R., Dietrich, T., Hughes, F., Kocher, T., Lang, N. P., Lopez, R., Needleman, I., Newton, T., Nibali, L., Pretzl, B., Ramseier, C., Sanz-Sanchez, I., ... Suvar, J. E. (2015). Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(S16), S5–S11. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12368>
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89(February), S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Torres, C. R. G., Kubo, C. H., Anido, A. A., & Rodrigues, J. R. (2010). Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. *Brazilian Dental Science*, 3(2), 43–52. <https://doi.org/10.14295/bds.2000.v3i2.87>
- Vargas, S. A. I., Ilyina, A., Segura, C. E. P., Silva, B. Y., & Mendez, G. (2015). Etiology and microbiology of periodontal diseases: A review. *African Journal of Microbiology Research*, 9(48), 2300–2306. <https://doi.org/10.5897/ajmr2015.7609>
- Zaura, E., & Ten Cate, J. M. (2015). Towards understanding oral health. *Caries Research*, 49(suppl 1), 55–61. <https://doi.org/10.1159/000377733>
- Zenthöfer, A., Dieke, R., Dieke, A., Wege, K. C., Rammelsberg, P., & Hassel, A. J. (2013). Improving oral hygiene in the long-term care of the elderly - A RCT. In *Community Dentistry and Oral Epidemiology* (Vol. 41, Issue 3, pp. 261–268). <https://doi.org/10.1111/cdoe.12007>